

Contribution à l'étude du granulome malin de la face (localisation vélo-palatine), associé à une mycose à "Candida albicans"

THÈSE

Présentée

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON

et soutenue publiquement le 28 Novembre 1955
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

René DOLS

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé militaire

Né le 28 Mai 1928
à GINDOU (Lot)



LYON
Imprimerie R. GAUTHIER
35, Rue Viala

1955

Contribution à l'étude du granulome malin de la face
(localisation vélo-palatine)
associé à une mycose à "Candida albicans"

Travail de la clinique universitaire O.R.L. de Lyon (Pr MAYOUX)
du Laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté (Pr J. F. MARTIN)
et du Laboratoire de parasitologie de la Faculté (Pr Ag. COUDERT)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'étude du granulome malin de la face (localisation vélo-palatine), associé à une mycose à "Candida albicans"

THÈSE

Présentée

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON

et soutenue publiquement le 28 Novembre 1955
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

René DOLS

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé militaire

Né le 28 Mai 1928
à GINDOU (Lot)



LYON

Imprimerie R. GAUTHIER
35, Rue Viala

1955

Doyen honoraire
Doyen
Assesseur

M. LÉPINE
M. HERMANN
M. GATÉ

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BÉRARD, GUIART, PIERY, CADE,
PATEL, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

PROFESSEURS

Clinique médicale A
Clinique médicale B
Clinique chirurgicale A
Clinique chirurgicale B
Clinique ophtalmologique
Clinique urologique
Clinique et prophylaxie de la tuberculose
Clinique dermatologique et syphilitigraphie
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
Clinique des maladies infectieuses et Bactériologie
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile
Clinique gynécologique
Clinique obstétricale
Clinique stomatologique
Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Physiologie
Anatomie pathologique
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie

MM. FROMENT
P. RAVAUULT
SANTY
WERTHEIMER
BONNET
CIBERT
DUFOURT
GATÉ
DECHAUME
SÉDALLIAN
GUILLEMINET
POLLOSSON
PIGEAUD
DUCLOS
BERNHEIM
MAYOUX
HERMANN
MARTIN J.-F.
PONTHUS
(détaché à Beyrouth)
BOURRET
X...
ROCHET
CHAMBRON
JOSSEBRAND
DELORE
GABRIELLE
CROIZAT
ENSELME
MALLET-GUY
NOËL
REVOL
ROCHE
LEVRAT
SOHIER
JOURDAN
BERTRAND
NETIEN
BADINAND
DREVON

Médecine du travail
Parasitologie et Pathologie exotique
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
Chimie organique et Toxicologie
Pathologie générale et expérimentale
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
Anatomie
Pathologie interne
Chimie biologique et médicale
Pathologie chirurgicale
Histologie
Pharmacie galénique et matière médicale
Médecine légale et déontologie
Thérapeutique
Hygiène et action sanitaire et sociale
Biologie médicale et Pharmacodynamie
Propédeutique chirurgicale
Botanique et cryptogamie
Chimie analytique pharmacétique
Pharmacie et Pharmacologie



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique MM. BANSSILLON
Physique biologique BERGER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

Parasitologie ROMAN
COUDERT
Physiologie CIER J.-F.
CHATONNET
Chimie biologique et médi-
cale CREYSSEL R.
Bactériologie BERTOYE A.

Pharmacie galénique et
matière médicale DORCHE
Anatomie DUROUX
Pharmacie et pharmacologie CIER A.
Hygiène BENAZET
Anatomie pathologique FEROLDI
Chimie organique et toxico-
logie PERROT L.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM

Pathologie médicale GALY
Pathologie médicale GONIN
Pathologie médicale GUINET
Pathologie médicale PONT
Pathologie médicale VIGNON
Pathologie médicale REVOL
Pathologie médicale TRAEGER
Pathologie chirurgicale MANSUY
Pathologie chirurgicale DARGENT
Pathologie chirurgicale GUILLET
Pathologie chirurgicale MARION Pierre
Pathologie chirurgicale MICHAUD
Pathologie chirurgicale JAUBERT de
BEAUJEU
Pathologie chirurgicale SAUTOT
Ophtalmologie PAUFIQUE
Obstétrique MAGNIN
Obstétrique MATHIEU J.

MM

Obstétrique BURTHIAULT
Oto-Rhino-Laryngologie GIGNOUX
Dermato-vénérologie THIERS
Urologie PERRIN
Neuro-Chirurgie LECUIRE
Orthopédie MARION J.
Stomatologie FREIDEL
Electro-radiologie PAPILLON
Pédiatrie et puériculture FRANÇOIS
Thérapeutique X...
Maladies infectieuses X...
CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ
Médecine légale COLIN
CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAÎTRE
DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS
Histologie DUMONT L.
Physique biologique MORET

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MAYOUX *Président* ; J.-F. MARTIN *assesseur* ;

GIGNOUX, COUDERT

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A MA FEMME

A MON PETIT JEAN-MICHEL

Faible témoignage de mon amour
pour eux.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE MATERNEL
ET DE MES GRANDS-PARENTS PATERNELS

A MA GRAND-MERE

A MON PERE, A MA MERE

Je dédie ce modeste travail en les
assurant de la profonde reconnais-
sance pour les sacrifices qu'ils se sont
imposés pour moi et de mon amour
filial.

A MON FRERE

Avec mon affection.

A MES ONCLES, TANTES, COUSINS
ET COUSINES

A MES BEAUX-PARENTS

Toujours compréhensifs et prêts à
m'être agréables, ils me montrent
leur affectueux attachement.

Qu'ils veuillent trouver ici le gage
de mon affection filiale.

A MA BELLE-SŒUR, A MES BEAUX-FRÈRES

A MES NEVEU ET NIECES

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAFON

Chef de clinique à la Faculté

Tout au long de ce travail, nous avons pu compter sur ses conseils éclairés. Nous avons apprécié à tout moment sa bonté et sa sollicitude à notre égard.

Qu'il trouve ici tous nos remerciements.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAYOUX

Professeur de clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie

Nous avons eu l'honneur de profiter de son enseignement clinique, si clair et si vivant.

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir inspiré cette thèse et de nous faire le grand honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il veuille croire à notre sincère gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOSEPH F. MARTIN

Professeur d'anatomie pathologique à la Faculté

Nous avons suivi son enseignement avec beaucoup d'intérêt.

Il a eu la bienveillance de s'intéresser à notre travail.

Nous le prions de croire à toute notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de faire partie de notre jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GIGNOUX

Oto-Laryngologiste des Hôpitaux

Il a bien voulu être membre de notre jury de thèse, nous l'assurons de toute notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COUDERT

Maître de conférences de parasitologie à la Faculté

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait d'être l'un de nos juges et des documents qu'il a bien voulu mettre à notre disposition pour l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A NOS MAÎTRES DE L'HÔPITAL MILITAIRE
DE STRASBOURG

LE MÉDECIN-COMMANDANT STEIGER

Médecin des Hôpitaux militaires

Nous avons apprécié l'étendue de
ses connaissances et la qualité de son
enseignement.

Qu'il soit assuré de notre gratitude.

LE MÉDECIN-COMMANDANT DELATOUR

Spécialiste des Hôpitaux militaires

Il nous a accueilli dans son service
avec bienveillance et a été pour nous
un guide avisé. Nous admirons ses
talents de spécialiste.

Nous lui témoignons notre respec-
tueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL GIRAUD

*Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes*

A TOUS NOS MAÎTRES

INTRODUCTION

A propos d'un cas mortel de nécrose du voile du palais chez un adulte âgé, observé à la clinique O.R.L. de la faculté de Médecine de Lyon, nous nous proposons de montrer, étant données, d'une part la présence du champignon du muguet (« *Candida albicans* ») dans les lésions, et d'autre part les analogies que présentait l'affection avec le « granulome malin de la face », les problèmes qui sont posés par cette association.

Nous étudierons successivement

- l'observation de cette nécrose du voile
- les mycoses en O.R.L. et le *Candida albicans*
- le granulome malin de la face
- les problèmes de l'association « mycose-granulome malin ».

Nous concluerons sur l'intérêt de cette observation.

OBSERVATION

(Cette observation a fait l'objet d'une publication dans « Le journal Français d'O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale de Lyon » par Messieurs le Pr MAYOUX, les Drs LAFON et FONTVIELLE.)

M. T... Francis, âgé de 65 ans, habitait un village de la Nièvre où il exerçait la profession d'ouvrier agricole. Il a consulté le 8 septembre 1954 le Docteur GONNET pour une asthénie durant depuis le début de l'été, le même jour il était admis à l'Hôpital du Creuzot.

Après un examen clinique complet, à l'entrée on ne trouvait rien d'autre qu'une température élevée et un amaigrissement important.

Dix jours plus tard, sur la suspicion d'une sinusite, la ponction du sinus maxillaire droit ne ramenait que quelques flocons muqueux ; le 22 sept., le bilan O.R.L. mentionnait l'état sinusal satisfaisant n'expliquant pas la fièvre persistante, atypique, irrégulièrement oscillante, insensible au traitement antibiotique et notait l'apparition sur la partie médiane du voile du palais, d'un petit bouton blanc, indolore, entraînant tout au plus une gêne à la mastication.

Voici résumés les résultats des examens complémentaires qui furent pratiqués :

— Examen des urines :

à l'entrée, ni sucre ni albumine,

1 mois après, ni sucre ni albumine, cytologie normale,

à plusieurs reprises, recherches de B.K. négatives.

— Hémogramme et formule ;

à l'entrée, anémie à 3.100.000, formule normale,

1 mois après, 4.700.000 hématies, 62 % de polynucléaires.

— Dans les crachats, recherches de B.K. répétées, négatives

— Hémoculture, négative.

— Sérologie de la syphilis, négative.

— Radiographies :

poumons : pas de lésion de tuberculose,

estomac et intestins : sans particularités ; sur le squelette on voit cependant une scoliose dorso-lombaire avec des signes d'arthrose intense.

— Toucher rectal, prostate de consistance et de configuration normales.

Devant l'ulcération du « petit bouton blanc » qui avait grandi, il fut soulevé l'hypothèse d'une néoformation et pratiquée une biopsie qui montra :

« Lésion inflammatoire sub-aiguë avec infection secondaire sans signe d'évolution maligne ni de spécificité tuberculeuse ou autre » (Professeur R. NOËL).

Le traitement antisyphilitique fut entrepris malgré l'absence de signes de spécificité (pénicilline : 1 million d'unités par jour pendant 15 jours) ; il succédait à l'administration quotidienne de streptomycine (2 gr.) et de rimifon (5 co.) 15 jours durant ; ils furent complétés par des médications anti-anémique (hémoscorbine, 4 co. par jour) et reconstituante (vitamine C. en injection I.M., 500 mg.).

Devant la progression de l'ulcération du voile du palais, le malade fut envoyé dans la clinique O.R.L. de M. le Professeur MAYOUX ; il entra dans le service le 28 octobre 1954.

L'interrogatoire découvrait un passé pathologique imprécis, avec des manifestations épididymo-testiculaires probablement tuberculeuses qui après un traitement à la streptomycine durent se terminer par une castration gauche en 1952 ; pas de maladie vénérienne ni d'éthylisme. Les antécédents héréditaires ou collatéraux ne révélaient rien d'autre de particulier.

Depuis l'hiver précédent, il s'enrhumait facilement. A l'entrée, il mouchait un pus crémeux, bien lié, verdâtre ; il se plaignait d'obstruction nasale bilatérale ; il signalait la persistance et l'aggravation de l'asthénie et présentait une dysphagie marquée due à sa lésion vélo-palatine.

L'examen du voile montrait une perte de substance de la taille d'une pièce de cinq francs, recouverte d'un enduit blanchâtre, feutré, adhérent au plan profond, mais dont le décollement ne faisait pas saigner. Elle siégeait sur la ligne médiane, sans atteindre en avant l'arc dentaire, ni dépasser en arrière le bord antérieur du voile membraneux qui restait mobile dans la phonation. Pas de perforation du voile. Pas de ganglions cervicaux.

A l'examen, on notait en outre :

- Un état général médiocre.
- Des téguments et des muqueuses très pâles.
- Une température élevée, oscillant entre 38° et 40°.
- Une tension abaissée à 9/6, un pouls accéléré à 120.
- Des réflexes ostéo-tendineux affaiblis ; mais on ne pouvait pas retenir de cette exploration clinique une symptomatologie caractéristique de l'atteinte de tel ou tel grand appareil de l'économie.

Les examens complémentaires montrèrent :

— Dans les urines : ni sucre ni albumine.

— Examens de sang :

hémogramme et formule (Docteur MOREL) :

hématies : 3.300.000,
leucocytes : 9.200,
taux hémoglobine : 70 %,
valeur globulaire : 1,06,
polynucléaires :

neutrophiles, 84 %,
éosinophiles, 1 %,

mononucléés :

lymphocytes, 2 %,
grands lymphocytes, 9 %,
monocytes, 4 %,

médullogramme (Docteur MOREL) :

cellules jeunes : myéloblaste : 1,

série neutrophile :

promyélocytes, 3,
myélocytes, 24,
métamyélocytes, 24,
polynucléaires, 32,

série éosinophile :

myélocytes, 1,
polynucléaires, 1,

série érythroblastique :

E. basophiles, 2,
E. polychromatophiles, 4,
E. orthochromatophiles, 4,

cellules endothéliales : 1 ; plasmocytes : 2,

« moelle pauvre mais normale ; lésions ferriprives des érythroblastes »,

taux de l'urée : 0,21 % ;

protéines abaissées à 50 % ;

V.S. à 47 %.

— Examen du fond d'œil (Professeur BONNET) : « très pâle sans autre signe pathologique ».

— Epreuves biologiques :

cuti-réaction (tuberculine), légèrement positive ;

réactions de B.W., K., M., VDRL : négatives ; séro-diagnostic de la syphilis selon la technique de Nelson négative ;

intradermo-réaction à la mélitine et séro-diagnostic de la fièvre de Malte (1/25^e) : négatifs.

— Le film thoracique confirmait l'intégrité du parenchyme pulmonaire.

— Les radiographies (face, profil, hirtz) et les tomographies craniennes, montraient l'intégrité du palais osseux et l'existence d'une sinusite maxillaire.

Les biopsies, les prélèvements des produits de recouvrement des lésions vélo-palatines et de ponction de sinus maxillaire ont donné :

— A l'examen bactériologique :

du produit de recouvrement de la lésion vélo-palatine (9-11) :

« à l'examen direct de nombreux bacilles G (+), nombreuses levures, quelques diplocoques, rares bacilles G (—),

la culture a donné naissance à des bacilles G (—) ayant les caractères biochimiques d'un « Escherichia coli », à des chaînettes d'entérocoques virant le mannitol et à des levures »,

l'étude de la résistance aux antibiotiques montre que tous ces germes résistent à presque tous les antibiotiques et sulfamides ;

du produit de ponction de sinus maxillaire (19-11) :

« à l'examen direct diplocoques G (+), bacilles G (—),

« en culture, colonie de staphylocoque virant le mannitol et de bacilles G (—) ayant les caractères biochimiques d'un « Escherichia Coli ».

— A l'examen parasitologique (Professeur Ag. COUDERT) : des coupes histologiques (9-11) :

« parmi les débris nécrosés, on découvre en certains points des blastospores parfois bourgeonnants, isolés en amas compacts » ;

du produit de recouvrement des lésions vélo-palatines (9-11) :

« à l'examen direct de l'exsudat, présence de filaments ou pseudo-mycélium avec glomérules de blastospores en touffes de muguet »,

« en culture, abondance des colonies d'une levure », [isolement et identification de la levure (17-11)],

« levures en abondance mêlées à des cocci, après purification de ces levures, leurs caractères biochimiques permettent de les identifier à « *Candida albicans* » ;

du produit de ponction de sinus maxillaire (le 19-11) :

« le tube renferme un fond liquide et des masses jaune crèmeux de consistance pâteuse. Dans le liquide il n'a été constaté aucun élément cellulaire mais seulement des levures et de rares bacilles. Dans la matière d'aspect purulent les cellules sont très altérées, sur les frottis au May-Gundwald Guiemsa il n'est possible d'en identifier aucune. Cette matière contient une très grande quantité de bacilles G (+) semblant encapsulés et en moins grande quantité des cocci encapsulés également G (+), les levures sont moins nombreuses. Il n'est constaté aucune formation rappelant des spores ou des formations actinomycosiques. Des tubes de Sabouraud, ensemencés avec le liquide du fond du tube et la matière d'aspect purulent, ont donné du « *Candida albicans* » sans association microbienne ou parasitaire ».

— A l'examen anatomo-pathologique :

le 4 novembre (Docteur LAFON) :

« au sein du tissu nécrotique des microbes et en un point un amas évoquant, à la rigueur, la présence d'un mycélium » ;

le 1^{er} décembre (Docteur LAFON) :

« la préparation est constituée par un tissu de granulation formé de cellules très diverses :

— essentiellement des lymphocytes ;

— quelques plasmocytes, isolés ou en groupes ;

— quelques histiocytes. Les lésions vasculaires sont très importantes : néocapillaires avec capillarite signalée par l'état tumescent des cellules endothéliales, dont quelques-unes sont en mitoses ; sclérose périvasculaire intense. Enfin cet infiltrat est dissocié par une sclérose pénicillée, on y trouve des éléments myoïdes striés avec de la nécrose fibrinoïde.

Vastes plages de nécrose.

Il n'a pas été vu de cellules de Sternberg ni de cellules géantes.

En conclusion, il s'agit d'un tissu de granulation, sans aucun signe de malignité. On a affaire à un processus de granulomatose bénigne subaiguë.

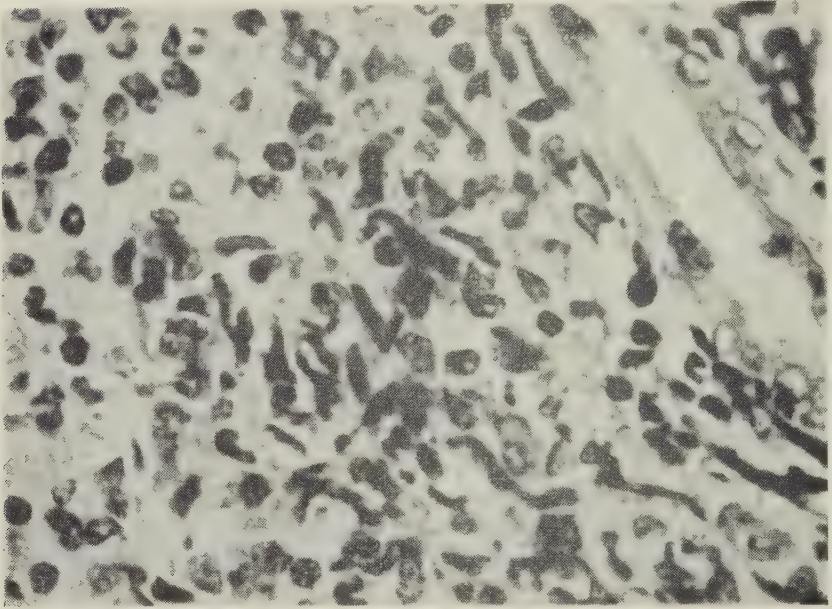


Fig. 1 - Immersion, (Obj. 54/085). Grossissement : 540.

Le traitement fut le suivant :

1° Pénicilline : 1 mil. ; streptomycine : 1 gr. pendant 7 jours (du 29 oct. au 4 nov.).

2° Perfusion de sang frais :

le 12 nov. : 100 cc.,

le 13 nov. : 250 cc.,

les 14 et 15 nov. : 150 cc. ;

— oxalate de fer, tous les jours à partir du 13 nov. ;

— vitamine B. 12 (1.000 gammas) pendant 9 jours, du 13 au 21 nov.

3° Protéolysat buvable, tous les jours.

Malgré ce traitement :

— la température reste élevée, oscillante (38-40°) ;

— l'état général s'aggrave (amaigrissement et pâleur de plus en plus marqués) ;

— la lésion s'aggrave ; elle gagne le voile membraneux, le perfore ; le pilier antérieur du voile et les faces latérales du pharynx sont atteintes ;

— les signes fonctionnels (salivation, dysphagie) s'aggravent également.

Il n'existait toujours pas de ganglions.

Une ponction du sinus maxillaire droit (19 nov.) ramena un liquide non purulent mais extrêmement fétide avec des éléments sphacelliques identiques aux lambeaux de nécroses rencontrés sur le palais.

Devant cette évolution le traitement anti-infectieux avait été arrêté ; sur les conseils de M. le Professeur THIERS on mit le malade : au cuivre (« métacuprol, 2 ampoules I.V., en perfusion dans du sérum physiologique, tous les jours) à partir du 17 nov. pendant 12 jours ; puis à l'antimoine (« glucanthime en injection I.M. d'une demi-ampoule par jour les 2 premiers jours, puis d'une ampoule par jour pendant 10 jours »).

Malgré ces thérapeutiques :

— le malade restait fébrile ;

— les lésions de plus en plus étendues avaient largement progressé vers le pharynx dont elles envahissaient les parois latérales, et perforé le voile membraneux ;

— l'état général devenait de plus en plus mauvais, des œdèmes apparaissaient aux membres inférieurs ;

— la dysphagie était presque totale.

L'examen clinique restait toujours négatif en dehors des lésions bucco-pharyngées.

Le malade fut amené par sa famille le 12 décembre ; le Docteur GONNET a eu l'amabilité de nous tenir au courant : un mois après la sortie de l'hôpital, il mourut avec une nécrose à peu près complète du voile et une dysphagie totale.

L'intérêt de cette observation sera évalué après l'étude des problèmes diagnostiques et pathogéniques qu'elle a posés. Disons déjà que nous nous trouvons devant une affection fébrile sans rémission pendant cinq mois, malgré un traitement antibiotique massif, avec une lésion vélo-palatine ulcéralive, rapidement extensive, montrant à l'examen histologique une inflammation granulomateuse et à l'examen parasitologique une mycose certaine.

LES MYCOSES EN O.R.L. CARACTERISTIQUES PARASITOLOGIQUES ET DETERMINATIONS CLINIQUES DU « CANDIDA ALBICANS »

LES MYCOSES EN O.R.L.

Elles ont pour caractère la diversité des champignons responsables et des localisations déterminées.

Les champignons seront classés sommairement en nous inspirant du remarquable ouvrage de M. le Pr. Agr. COUDERT (7).

On les range en cinq « classes ».

Actinomycètes ;

Archymycètes ;

Phycomycètes ;

Ascomycètes ;

Adélomycètes, ou fungi imperfecti.

Dans les quatre premières classes, les « genres » pathogènes rencontrés en O.R.L. sont :

— « Actinomyces » et « Nocardia » (famille des Actinomycétacées) ;

— « Rhinosporidium » et « Coccicoïdes » (classés provisoirement dans les Archymycètes) ;

— « Mucor » et « Absidia » (famille des Mucoracées) ;

— « Aspergillus », « Pénicillium » et « Scopulariopsis » (famille des Aspergillacées).

C'est dans la classe des Adylomycètes que se trouvent en plus grand nombre, les « espèces » pathogènes ; elles s'y rangent toutes dans l' « ordre » des Hyphomycétales, au

« groupe » des Hyphomycètes ; ce dernier se divise en deux sous-groupes :

— Celui des Thallosporés avec ses genres :

« Géotrichum » et « Trichosporum » (artrosporés) ;
« Cryptococcus » et « Candida », (blastosporés) ;
« Blastomyces ».

— Celui des Conidiosporés auquel appartient le genre :

« Rhinocladium ».

Tous ces organismes sont facultativement pathogènes, ils vivent en saprophytes sur des débris végétaux (légumineuses, céréales) aussi les rencontrons-nous chez des gens très exposés par leur profession à manier des grains, des récoltes fourragères ou à vivre au milieu de poussières végétales : agriculteurs, meuniers.

Leurs manifestations sont de diagnostic très délicat et souvent source d'erreurs, en pratique il n'est posé qu'après la réponse des examens parasitologiques et histologiques.

Leur pronostic variable est parfois fâcheux, car leur nature est trop tardivement connue.

Leur traitement consiste surtout dans l'emploi de l'iode de potassium pour un grand nombre d'entr'elles, mais oblige parfois à faire appel à l'électro-coagulation et à la chirurgie.

Ces manifestations peuvent rester localisées ou se généraliser à tous les tissus et organes ; elles peuvent se montrer sous forme d'inflammation, de nodules ou d'ulcérations et stimuler la tuberculose, le cancer ou la syphilis.

Parmi ces mycoses il en est de fatalement mortelles ; elles sont généralisées et débordent le cadre de notre étude.

Ce sont :

— la blastomycose à « *Cryptococcus neoformans* » ou de type BUSSE et BUSCHKE (3), elle est formée de foyers de nodules gommeux s'ulcérant à la longue ;

— la maladie de GILCHRIST (14), ou blastomycose nord américaine, elle est due à « *Blastomyces dermatis* », c'est une dermatite ulcéreuse chronique avec atteinte pulmonaire ;

— la granulomatose coccicoïdienne de POSADAS (20), le « Coccicoides imitis » qui en est l'agent, provoque des granulomes qui se généralisent et atteignent en particulier le poumon ;

D'autres mycoses généralisées intéressent plus spécialement l'oto-rhino-laryngologie, ce sont :

— la maladie de De BEURMANN et GOUGEROT (9), ou Sporotrichose, elle est due au « Rhinocladium schenki-beurmanni », elle se traduit primitivement ou secondairement sur les muqueuses linguale et bucco-pharyngée par des ulcères ou des lésions papillomateuses et relève du traitement ioduré ;

— la maladie de LUTZ (18), SPLENDORE (23) et de ALMEIDA ou Blastomycose brésilienne (« Blactomyces brasiliensis ») ; c'est elle qui intéresse le plus l'O.R.L. par ses localisations sur la muqueuse buccale, les gencives, le voile du palais et parfois le larynx, faisant appel alors à l'électrocoagulation ;

— l'Actinomycose, caractérisée par ses mycétomes disséminés ayant tendance à s'ulcérer et à laisser échapper le classique pus à « grains jaunes ».

Les mycoses localisées peuvent donc faire partie d'une généralisation ; cependant, le conduit auditif externe et l'oreille moyenne, le nez et les fosses nasales, la cavité buccale et le pharynx, le larynx et les bronches sont pour les champignons comme pour les microbes les lieux de culture les plus favorables. Les champignons aérobies ou anaérobies y trouvent une oxygénation suffisante, une température permanente de 37°, conditions favorables à leur vitalité et à leur reproduction. Ainsi s'expliquent les localisations primitives des mycoses O.R.L.

L'oreille, dans sa partie externe surtout, mais aussi dans sa partie moyenne par la perforation tympanique et par la trompe d'Eustache, présente la localisation la plus fréquente sous forme clinique d'otomycose, d'actinomycose auriculaire et d'otite aiguë.

L'« Otomycose aspergillaire », (*Aspergillus* d'espèces variées : « niger », « fumigatus », « malignus », « flavus »). est constituée soit par des fausses membranes persistant sur

un tympan après une otite aiguë, soit par l'envahissement de l'oreille moyenne; elle est manifestée par une inflammation douloureuse et rebelle.

L'Actinomycose (*Actinomyces* « *israeli* ») est surtout secondaire, d'apparition insidieuse, traduite, après ulcération d'un nodule inflammatoire, par l'écoulement d'un pus à grains jaunes.

Des *Penicillia* comme le *P.* « *minimum* » ont été retrouvés dans des otites aiguës.

L'importance de ces mycoses est surtout marquée dans les otites externes; bon nombre de celles-ci, rebelles aux traitements courants, auraient pour agent causal un champignon.

Le nez et les fosses nasales, peuvent être le siège de :

— Mycetomes actinomyconiques comme celui décrit par O'GROOTEN (19), à trajet multifistuleux et détruisant l'os ;

— Aspergillose (*A.* « *fumigatus* », « *flavus* ») ;

— Rhinosporidioses, tumeurs molles très vascularisées avec des granulations blanches; elles ont été décrites par SEEBER et DEMELLE (12); l'agent en est : « *Rhinosporidium seeberi* » ;

— nécroses avec pseudo-membranes, lésions décrites par LUCET (17), VUILLEMIN (26), et SAOURE (21), pouvant aussi intéresser le pharynx et dont l'agent est « *Absidia corymbifera* ».

Toutes ces manifestations se résument à des signes d'inflammation et d'obstruction.

La cavité buccale et le pharynx, siège prépondérant du muguet que nous décrirons plus loin est aussi, du fait du saprophytisme fungique, celui d'angines blanches et d'ulcérations plus ou moins profondes.

Les amygdales sont souvent parasitées par le *Streptomyces*. L'aspect le plus fréquent de cette localisation primitive est celui d'une angine où l'on reconnaît les « clous actinomycosiques ». A l'hypertrophie et aux nodules, accompagnés de trismus et de dysphagie, font suite le ramollissement et la suppuration; on peut assister à la fonte et à la destruction de l'organe lymphoïde, et parfois

à une propagation aux méninges par l'espace maxillo-pharyngien. Ces cas relèvent du traitement ioduré à haute dose, et parfois du chirurgical.

Les localisations amygdaliennes de « *Aspergillus nidulans* », « *Candida pseudo tropicalis* », et « *Candida tropicalis* » ont été signalées par CASTELLANI (45).

Les ulcérations sont celles de l'actinomycose ou de la maladie de DE BEURMANN pour les formes les plus courantes, mais on peut aussi avoir la nécrose du maxillaire supérieur des lèvres et des joues par « *Candida palati* » comme l'a décrit FROLICH (13).

Nous citerons enfin l'Actinomycose de forme néoplasique à localisation linguale ou maxillaire, plus souvent le produit de la forme cervico-faciale bien décrite par DECHAUME (11), que celui d'une contamination directe.

Le larynx, la trachée et les bronches, sont peu touchés par l'actinomycose, qui en général, succède à des lésions nasales, pharyngées ou pulmonaires.

LALLEMANT (15) dit que les laryngites mycosiques sont exceptionnelles. SOULIER (25) n'en trouve que trois cas dans la littérature. La dysphonie et la toux qu'elles provoquent n'en permettent pas à elles seules le diagnostic qui ne peut être précisé sans la biopsie.

Grâce à l'endoscopie des chercheurs ont pu prélever dans les formations inflammatoires ou pseudo-tumorales le plus souvent ulcérées des muqueuses trachéo-bronchiques, et identifier par culture, surtout des Hyphomycètes :

- « *Candida albicans* » TRIGLIANOS (24) ;
- « *Candida tropicalis* » CATELLANI (5) ;
- « *Blastomyces dermatis* » WEISEL (27) ; mais aussi des « *Aspergillus* ».

Concluant sur les rapports des mycoses avec l'O.R.L. quant à leur fréquence et l'accessibilité thérapeutique de leurs lésions nous retrouvons d'une part ; au niveau de l'oreille aspergillose et actinomycose, au niveau de la cavité buccale actinomycose, candidose et localisation de la maladie de DE BEURMANN, maladies assez fréquentes qui posent de difficiles problèmes thérapeutiques ; et d'autre part les rares mycoses généralisées sur lesquelles on ne peut rien.

« LE « CANDIDA ALBICANS »

Historique de la connaissance du C. a. et de ses manifestations.

Nous envisagerons cette étude en trois périodes, et séparément pour chacune d'elles, la connaissance du parasite et les publications cliniques.

La première période commence à l'antiquité et se termine au milieu du XIX^e siècle.

L'agent pathogène est inconnu jusqu'à ce qu'en 1839 LANGENBECK (61) découvre le parasite des lésions du « muguet ». BERG (31), en 1842, reconnaît que cette maladie est due à un champignon ; la même année VOGEL (120), le trouve dans des fausses membranes et GRUBY (53) le nomme « Sporotrichum ». Ch. ROBIN (97) en 1847, le décrit et le classe parmi les « Oïdium ».

Dès la plus haute antiquité les affections causées par le champignon du muguet étaient connues : HIPPOCRATE comprenait le muguet dans les stomatites aphteuses ; GALIEN le rangeait dans la catégorie des « aphtae albae » ; SAUVAGE dans celle d'« aphtae lactamen ». Au milieu du XIX^e siècle BRETONNEAU, BLACHE, GUERSANT, LELUT, VALLEIX le classent parmi les stomatites pseudo-membraneuses.

La deuxième période s'étend du milieu du XIX^e siècle à la date de l'apparition des antibiotiques.

Depuis la magistrale description de Ch. ROBIN le champignon nous est revenu sous plus de trois cents noms différents, c'est dire si son étude a intéressé les chercheurs parmi lesquels nous ne citerons que les principaux :

- QUINQUAND (90), en 1868, étudie ses réactions biochimiques et le place dans un nouveau genre sous le nom de « Syringospora robini » ;
- GRAWITZ (52), en 1877, examine ses réactions de forme selon les milieux de culture ; la même année REES (93) se basant sur son mode de végétation, en fait une levure : « Saccharomyces albicans » ;

- LAURENT (68), en 1890, après l'étude des modes de reproduction du champignon le nomme « *Dematium albicans* », ce nom lui sera conservé jusqu'en 1892 par ROUX et VELLAT (102) ;
- ROUX et LIROSSIER (101), en 1892, étudient sa morphologie suivant, la structure moléculaire de l'aliment, l'acidité ou l'alcalinité du milieu et le classent parmi les « Hyphomycètes » ;
- TEISSIER (113), en 1895, nous donne une étude approfondie du muguet et conclue à l'unicité du parasite, avis qui n'est pas celui de NOISETTE (85) qui affirme en 1898 que les levures présentent des variétés dans leur développement et les considère comme type de transition entre les blastomycètes et les myxomycètes ;
- VUILLEMIN (122) en 1898, range le champignon dans les ascomycètes acarpés voisins du genre « *Endomyces* » et le nomme « *Endomyces albicans* » ; la même année DAIREUVA (36) en rapporte l'hétéromorphisme très étendu ;
- DE BEURMANN, en 1909, VUILLEMIN (122), en 1911, bâtissent les genres « *Zygonéma* » et *Monilia* sur les caractéristiques du même parasite ;
- CASTELLANI et CHALMERS (33), en 1919, étudient ses fermentations des sucres ;
- BERKHOUT (29), en 1923, dans son remarquable travail définit l'actuel genre « *Candida* » ;
- LANGERON et TALICE (67), en 1932, édifient le genre « *Mycotorula* » ;
- GUERRA (55) en 1925, fait une revue générale sur la question, ce travail est repris et complété par LODDER et VAN RIJ (74), en 1932, et par SAEZ (103), en 1955.

Des nombreux travaux de classification nous ne retiendrons que les récents, apparus depuis la connaissance du genre *Candida* : LANGERON et TALICE (67) en 1932 ; DIDDENS et LODDER (40) en 1942 ; COUDERT (7) en 1955.

Citons enfin les expérimentations de DELAFOND (38) qui en 1858 définissent la contagiosité du muguet chez les

agneaux ; celles de ROGER (98) qui en 1896 fixent les modifications du sérum d'animal vacciné contre *oidium albicans*, le sérum d'animal atteint du muguet agglutinant une culture de champignon ; celles de VALDIGUIE (117) qui en 1924 révèlent l'absence de traitement efficace de la maladie ; celles enfin, de NEGRONI (83) qui en 1936 permettent grâce à l'immunologie d'identifier le *candida albicans* et servant de base à de nombreuses recherches, en particulier à celles d'ASCHNER (28), en 1951.

À la fin du XIX^e siècle on ne prononce guère que le nom de muguet, c'est que de 1850 à 1880 il constitue un véritable fléau pour les crèches. Les cliniques de TROUSSEAU et DELPECH (115), en 1858 ; les rapports de GUBLER (54) à l'Académie de 1860 à 1870 ; l'ouvrage de PARROT (88) : l'« Athrepsie » en témoignent. Cependant en 1870 PARROT avait rencontré le champignon dans les nodules pulmonaires, et PREYHAN (89) le retrouvait dans une pleurésie hémorragique. Ces constatations conduisirent CHARRIN et OSTROWSKY (86) en 1895 à l'étude du mécanisme de ces accidents. En 1897, MONIEZ (78) trouve « *Oïdium albicans* » dans un abcès du cerveau. En 1902, SALLET (104) découvre le champignon dans des cavernes pulmonaires. En 1911, GUIART (56) parle de métastases du muguet et GARIN (48) en décrit une forme pulmonaire. Quelques années plus tard apparaissent les publications de blastomycoses et on ne sait trop quelle en est la part du champignon du muguet dont le domaine des déterminations s'accroît cependant. En effet, SMITH (108) en 1933 décrit certainement le premier cas de méningite à *candida albicans* ; en 1935 GUERRA montre dans sa thèse (55) le rôle des levures en dermatologie, ce rôle sera étendu quatre ans plus tard à toute la pathologie par FROILANO DE MELO (47), tandis qu'entre temps VIOLET (119) publie en 1937 sur le muguet vaginal.

À l'époque actuelle, depuis l'utilisation des antibiotiques fongiques à large spectre, nous trouvons une quantité de travaux. Nous ne retiendrons que quelques publications parmi celles de « candidoses », « lévuroses », « accidents fongiques du traitement antibiotique », « essais de thérapeutique anti-fongique ».

Du point de vue parasitologique les caractères du « *Candida albicans* » sont de nos jours bien précisés, nous les trouvons détaillés dans la thèse de SAEZ et dans l'ouvrage de M. le Pr. Agr. COUDERT.

Du point de vue clinique l'augmentation récente de la fréquence et de la gravité des manifestations prédomine. Si TULASNE (116) en 1951 décrit un muguet en l'absence de traitement antibiotique, la même année WOODS et ses coll. (125) se demandent si ce traitement ne favorise pas l'éclosion de la mycose et n'accroît pas son intérêt pathologique. Cette question, d'autres auteurs se la posent aussi, ce sont : KLINGMAN (62), ROSSIER (99), en 1952 ; GRASSET (51), DEBRE (37), HAEFFELIN (58), LEMAIER (72), MARTIN (76), RENTCHNICK (94), en 1954.

Du point de vue expérimental citons quelques travaux visant tant à expliquer l'augmentation de fréquence et de gravité du *Candida albicans*, qu'à en trouver une thérapeutique efficace :

- d'une part ceux de FOLEY et WINTER (45) en 1949, de RIMBAUD et RIOUX (96) en 1955 et de SELINGMANN (107) en 1953 ;
- d'autre part ceux de STERNBERG (110) en 1949, ceux de BROWN (37) en 1953, ceux de DROUHET (42) en 1954, et enfin ceux de SAEZ en 1955.

CARACTERISTIQUES PARASITOLOGIQUES *DU « CANDIDA ALBICANS »*

C'est un champignon lévuriforme anascospore produisant un mycelium avec blastospores bourgeonnants et parfois des chlamydospores et identifié par ses pouvoirs zymogènes.

La confusion a longtemps régné à son sujet en mycologie médicale ; ainsi le genre « *Candida* » a renfermé plus de 300 espèces et ce n'est que depuis les travaux de LANGERON et de LODDER que l'espèce « *Candida albicans* » trouve sa place parmi les 30 actuellement connues et regroupées, à côté des 4 autres couramment rencontrées :

« *Candida tropicalis* » ;

- « *Candida krusei* » ;
- « *Candida guilliermondi* » ;
- « *Candida stellatoïdes* ».

Les synonymes de « *Candida albicans* » sont nombreux ; nous relevons au hasard ceux de : « *Oïdium albicans* », « *Endomyces albicans* », « *Syringospora robini* », « *Saccharomyces albicans* », « *Monilia albicans* », « *Mycotorula albicans* ».

Il appartient, nous l'avons vu, au groupe des Hyphomycètes (classes des Adélomycètes). C'est un Thallosporé qui se caractérise par sa production de blastospores.

Il vit habituellement en saprophyte, chez l'homme et plusieurs animaux homéothermes, sur les muqueuses buccale, nasale, pharyngée, vaginale et dans d'autres cavités du corps. Le tissu cutané n'en serait le siège que dans des conditions pathologiques, sa présence dans l'urine et le sang, signerait de même, une atteinte organique. La plupart des statistiques montrent que dix jeunes sujets sur cent ont normalement des levures dans la bouche, cette fréquence s'accroît avec l'âge : chez 1.000 vieillards TODD (114) l'a retrouvé 140 fois ; MARPLESS et DIMENA (75) insistent sur l'importante corrélation entre les présences des levures dans la bouche et dans les matières fécales, c'est que comme l'avaient déjà vu RAVAUT et RABEAU (92) l'intestin est un grand réservoir de C.a., 15 % des individus sains en auraient dans leurs selles d'après les travaux de BENHAM (30), de NEGRONI (84) et de SAWLER (69).

De tout cela découlent les modes de contamination du *candida albicans* : contamination directe (nouveau-né lors du passage vaginal — nourrice lors de la tétée) et contamination indirecte (modes habituels de dissémination des germes fécaux).

Mais le *Candida albicans* est aussi un agent pathogène. On rencontre ses déterminations chez les débilités comme le nouveau-né dyspeptique de PARROT, l'enfant atteint d'affection intestinale de BERG, le thyphique en phase fébrile défervescence de GARIN, et bien d'autres : cancéreux, diabétiques, tuberculeux, etc... Ce terrain de déficience organique est admis des auteurs récents qui comme LIPNICK

(73) vont jusqu'à soupçonner la maladie primitive quand apparaît la mycose.

Les problèmes de l'accroissement de la fréquence et de la virulence du *Candida albicans* avec l'usage des antibiotiques font actuellement l'objet de nombreuses recherches.

LIPNICK a rapporté que si 7 % des sujets présentent des levures dans la cavité buccale avant l'institution du traitement antibiotique on en rencontre chez 80 % après traitement.

FOLEY et WINTER (45) infectèrent des embryons de poulet avec des champignons du groupe « *Candida* » et constatèrent que parmi les embryons traités secondairement par la pénicilline la mortalité était plus élevée que chez les non traités. SELLINGMAN (107) montra de même, chez la souris, l'accroissement de la virulence avec l'auroéomycine. Mais LIPNICK opérant *in vitro* avec tous les antibiotiques incriminés n'obtint jamais cette stimulation. L'action stimulante ne serait donc pas directe mais ferait intervenir le conflit existant entre les microbes et les levures, ces dernières se développant plus librement après la disparition de germes sensibles, et aussi, selon HARRIS (59), par les troubles apportés dans la synthèse vitaminée avec la neutralisation d'éléments nécessaires à cette synthèse.

Cette pullulation de levures sur les muqueuses digestives et les conditions favorables à l'éclosion d'une mycose peuvent donc expliquer l'intérêt actuel du *Candida albicans* que des conditions particulières d'épidémicité, de nos jours réalisées comme elles le furent à d'autres époques, peuvent encore accroître.

Le diagnostic de laboratoire comporte :

- la recherche du C.a. sur les divers prélèvements (exsudats pharyngés, crachats, selles, sang, urine) par examen direct et par culture ;
- l'identification des souches isolées ; il peut s'y adjoindre des réactions immunologiques.

A l'examen direct les C.a. apparaissent sous deux aspects pouvant coexister :

- filaments cylindriques de 3,5/50 à 600 μ , simples ou

ramifiés avec par endroits des cellules d'aspect réfringent, sphériques de 5 μ ;

- éléments lévuriformes arrondis, bourgeonnants, de 3-5, 15 μ . Ces levures prennent intensément le Gram et se différencient facilement des autres levures comme le « *Cryptococcus* » (levure ronde non filamenteuse) et le « *Géotrichum* » (mycelium fragmenté en cellules rectangulaires à bouts plus ou moins arrondis).

Le *Candida albicans* prend une signification pathologique lorsque les levures prédominent sur la flore microbienne, lorsque, même en présence d'une flore microbienne abondante, il existe plus de quelques éléments lévuriformes par champs microscopiques, et lorsque, dans les cultures sur les milieux ordinaires, les levures se développent de façon prédominante et même exclusive.

On le cultive facilement en anaérobiose sur tous les milieux solides (milieu de SABOURAUD glucosé en particulier) après avoir débarrassé la souche à isoler de sa compagnie microbienne en employant un milieu aux antibiotiques. En culture, il se développe, sur milieu solide en 24, 48 h. à 37° ; les colonies ont un aspect blanchâtre et crémeux, leur surface est humide, luisante, légèrement plate, leurs bords sont lisses ; on voit en profondeur, le plus souvent, un pseudo-mycelium bien développé. Si les prélèvements sont ensemencés en milieu liquide (extrait de malt) ils donnent en un mois un voile mince en surface et un dépôt au fond du tube.

Les méthodes et techniques d'identification de la souche consistent à étudier, ses caractères morphologiques, sa fermentation des sucres, son utilisation des substances carbonées et azotées et son pouvoir pathogène pour les animaux.

Les caractères morphologiques sont étudiés sur des milieux spéciaux, en vue de l'obtention de chlamydospores, et sur les milieux liquides en vue de la formation de voile, d'anneau et de sédiment.

Sur le milieu de ALMEIDA et DA SILVA LACAZE on n'observe pas d'asques, le pseudo-mycelium bien développé présente

à chaque articulation les *chlamydospores* (cellules rondes plus grosses que les levures, à parois épaisses, à double contour), en trois jours de culture à 25°.

Sur le milieu liquide, le sédiment du fond du tube, est un caractère commun aux *C. albicans* », « *C. parakrusei* », « *C. Pseudo-tropicalis* » ; il permet d'éliminer les espèces : *C. tropicalis* et *C. krusei* qui forment un voile en surface.

La lecture de la fermentation des sucres : glucose, saccharose, maltose, lactose et raffinose peut être faite en moins d'une semaine. La souche qui a fermenté et acidifié le glucose, le maltose et le galactose est : « *Candida albicans* ».

La propriété d'assimilation du glucose, du maltose est commune à « *C. albicans* » et à « *C. parakrusei* ».

Le sulfate d'ammonium est assimilé par le C.a. ; le nitrate ne l'est pas.

La gélatine est liquéfiée, le lait coagulé au bout de 15 à 20 jours.

L'étude du pouvoir pathogène chez le lapin comme l'ont fait à Lyon CROIZAT et ROUSSET s'opère en empruntant les voies d'injections intra-veineuses ou sous-cutanées.

Par la voie I.V. on provoque une infection mortelle en trois à six jours avec des lésions caractéristiques de l'infection générale à C.a. : nombreux abcès rénaux, hépatiques, cérébraux et congestion pulmonaire.

Par la voie S.C. on ne crée que des abcès locaux sans généralisation.

Ce pouvoir pathogène distinguerait d'après DEBRE (37) le C.a. de tous les autres *C.* non pathogènes pour le lapin à l'exception de *C. tropicalis*. Mais on n'a pratiquement jamais recours ni à ce mode d'identification ni à celui des réactions immunologiques.

En conclusion, les caractéristiques du *Candida albicans* sont les suivantes :

- formation de *chlamydospores* ;
- sédimentation en milieu liquide ;
- fermentation des glucose, maltose, galactose ;

— assimilation des glucose, maltose, galactose et saccharose ;

— infection mortelle chez le lapin dans 3 à 6 jours après injection I.V.

Ce diagnostic parasitologique présente un énorme intérêt car il est souvent le seul permettant d'identifier avec précision l'une ou l'autre des manifestations que nous envisageons maintenant.

DETERMINATIONS CLINIQUES DU « CANDIDA ALBICANS »

Nous en montrerons :

— la diversité ;

— la variabilité de leur pronostic et l'incertitude de leur thérapeutique ;

— la tendance ulcéralive et granulomateuse.

Ces déterminations sont bien connues. Elles intéressent dans leurs formes localisées les pathologies, digestive, respiratoire, uro-génitale et cutanée.

Les stomatites sont les plus fréquentes et les plus anciennement décrites. Leur synonymie est riche : « stomatite crémeuse », « muguet », « blanchet ». Il n'y a rien à ajouter à la description du muguet que donne PARROT (88) dans son livre « L'Athrepsie ». En général affection bénigne, elle peut devenir mortelle comme le montrent LEDEREUR (70) et TODD (114).

Les autres mycoses digestives sont réalisées, par la progression en surface des lésions bucco-pharyngées, mais aussi par atteinte directe des intestins et du rectum.

Les mycoses broncho-pulmonaires à C.a. ont fait l'objet de nombreuses publications de : FAZIO (44), SOULAS (109), COHEN (35), WOODS (125), WOLF (126), MOZER (81). La littérature anglo-saxonne, en particulier, mentionne des mycoses graves secondaires à l'emploi des antibiotiques.

La présence de levures dans l'urine, dénote, ou un passage dans le sang, ou une atteinte des voies urinaires. C'est

la dernière éventualité que révèle l'observation de TAYLOR et RUNDLE (112) d'une femme de 56 ans morte de pyélonéphrite purulente uniquement due au C.a.

Des vulvovaginites se rencontrent parfois, soit isolément, soit en association avec des manifestations rectales.

Les mycoses cutanées constituent un chapitre de la dermatologie qu'illustre fort bien la thèse de MOUGEOLLE (80).

Les formes généralisées des mycoses à C.a. étaient déjà connues de PARROT. L'une des plus belles observations récentes est celle rapportée par LELONG et ses coll. (71) avec sa description des lésions de l'œsophage, du rein, du myocarde, du diaphragme et de l'encéphale.

D'autres états septicémiques sont signalés ; ils se manifestent par une méningite, une endocardite, une péritonite ou des abcès sous-cutanés.

La méningite et les métastases cérébrales sont relativement fréquentes ; si le cas décrit par SMITH et SANO (108) est certainement le premier de la littérature, d'autres ont été rapportés par la suite tel celui de MORRIS (79).

Deux cas d'endocardite, celui de GEIGER et de ses coll. (48) et celui décrit par WESLER et BROWN (124) ont été signalés.

On ne connaît qu'un cas de péritonite, c'est celui rapporté par REYNEL (95) de complication de perforation d'ulcère duodénal.

Quant aux abcès sous-cutanés, aux deux cas signalés par DEBRE (37) s'ajoutent ceux de LAMY (63) et de HAUSSER (60).

Nous pouvons dire d'après ces manifestations que le pronostic d'une mycose à C.a. est très variable. Le muguet guérit le plus souvent sous sa forme localisée après un traitement simple : attouchements avec un collutoire au bicarbonate de soude ; mais il peut revêtir une forme tenace, rebelle au traitement entrepris. C'est surtout dans leur formes généralisées que la thérapeutique est impuissante.

WATRIN (123) et ses collaborateurs dans leur rapport à la Société Française de dermatologie et syphiligraphie sur

les « moniliasés cutanées et viscérales » insistent sur la gravité actuelle de ces mycoses.

L'ancienne constatation « le muguet n'est rien, le terrain est tout » reste cependant vraie dans la plupart des cas, la thérapeutique doit en tenir compte, mais si sa difficulté peut provenir de la méconnaissance de l'atteinte organique primitive elle est certainement accrue avec l'aggravation de la mycose par les antibiotiques.

Ces manifestations cliniques montrent en outre les trois processus pathogéniques :

- multiplication locale du champignon, dans son milieu d'élection, créant des lésions circonscrites ;
- extension de proche en proche ;
- effraction des capillaires et septicémie.

Ceux-ci sont rencontrés à une fréquence telle que l'on peut dire, que le *Candida* s'étend, habituellement en surface, rarement en profondeur et exceptionnellement dans la circulation. L'extension en surface et en profondeur réalise les ulcérations souvent surinfectées qui ne montrent à l'examen anatomopathologique qu'une inflammation granulomateuse sans caractères spécifiques. BRANDT (130) cite dans sa publication que pour STRANG (11) HOGAN (61) et LANGER (65) nécroses et pertes de substances seraient, avec la formation de granulomes, des rares caractères permettant de distinguer les inflammations à levures des bacillaires.

Les contemporains de Ch. ROBIN étaient déjà en désaccord sur le siège sus ou sous-épithélial du muguet. GUIART expliquait l'action lytique du champignon sur un milieu à la carotte en découvrant qu'il détruisait les cellules « en y pénétrant sous forme de filaments et s'y divisant sous forme de globules ». Des nécroses profondes ont été vues par LANGER au niveau du larynx d'un nourrisson atteint de muguet. GLANZMAN (50) a cité des cas de mycoses à C.a. envahissant successivement le larynx et les bronches. SORLAS (100) à propos d'un cas de mycose bronchique à C.a. souligne l'état gangréneux découvert à l'intervention.

LE GRANULOME MALIN DE LA FACE ET SA FORME CLINIQUE VELO-PALATINE

LE GRANULOME MALIN DE LA FACE

Définition, généralités, historique

PIQUET (151) désigne sous le nom de « granulome malin de la face et du pharynx » une affection se traduisant par « le développement et l'extension dans les voies aériennes supérieures d'un tissu de granulation banal, sans caractère de malignité ; la nécrose du tissu néoformé réalisant une perte de substance de plus en plus large, à caractère gangréneux, détruisant le squelette et éventuellement le palais ; l'évolution de la maladie étant presque toujours mortelle ».

TERRACOL (161) voyant que le qualificatif « malin » prête à confusion au point de vue anatomopathologique, propose la dénomination : « mésenchymome extensif ». Nous adoptons cette définition qui indique la provenance mésodermique des éléments constitutifs de la lésion, et laisse à l'histopathologiste la possibilité de qualifier de « maligne » une activité cellulaire « anarchique, infiltrante et surtout métastasante ». Nous emploierons cependant, le terme courant dans la littérature française de « granulome malin », pour plus de commodité.

Cette affection rare, décrite sous une grande variété de noms par des auteurs de nationalités différentes, fut de tout temps une curiosité. TERRACOL (161) en a fait récemment l'importante mise au point à laquelle nous empruntons les données historiques et cliniques que nous rapportons ici. Les recherches effectuées à la clinique O.R.L. et maxillo-faciale de la faculté de Montpellier n'ont permis de retrouver que 110 observations de cas connus dans la littérature.

En France, 7 cas seulement en seraient publiés. 70 % des sujets atteints seraient du sexe masculin, 10 % seraient âgés de plus de 60 ans.

Aucun traité de rhinologie ne consacre de chapitre sur cette maladie, à l'origine de laquelle certains auteurs ont trouvé une cause prédisposante :

- sinusite maxillaire ;
- facteurs d'irritation pharyngée (angines, caries dentaires) ;
- antécédents tuberculeux (8 cas probables) ;
- exposition aux souillures répétées chez les bergers et les égoutiers.

Le premier cas de cette curieuse maladie a été rapporté par Mc BRIDE (147) en 1896 ; mais l'étude en a vraiment été fixée par WOODS (166) en 1921, dans ses publications, où on trouve pour la première fois le terme de « granulome malin » ;

— la dénomination de « granuloma gangraenescens », encore usitée en Allemagne a été donnée en 1929 par KRAUSS (145) ;

— la même année CHATELIER (133) en publie le premier cas en France sous le nom de « sarco-lupus pernio d'évolution mortelle » ;

— en 1931, WOOD (167) décrit le premier cas en Amérique ;

— en 1933, STEWART (160) essaye de donner une autonomie à ces « ulcérations progressives du nez » connues jusqu'alors ;

— en Allemagne, VOSS (163) en 1934, engage la première discussion sur la maladie qu'il nomme : « Granulome malin extensif » ;

— quatre cas russes sont signalés par TISCHENKO (162) en 1936 ;

— en 1937, JOISTEN (142) complète la répartition géographique des cas étudiés : Allemagne (16), Angleterre (9), Japon (1), Italie et France ;

— LÉVY (146), en 1938, fait paraître en Amérique son travail sur « l'ostéomyélite des sinus para-nasaux » ;

— WEGENER (164) en 1939, emploie l'expression de « granulome rhinogène » ;

— en 1948, BOUCHET, FOUQUET et PINEL (129) rapportent le deuxième cas français ;

— en 1950, les Italiens PIRODDA et GUENZI (153) en décrivent une étude histologique complète ;

— en 1951, PIQUET et TUPIN (151) font leur importante communication du troisième cas connu en France auquel s'ajouteront la même année ceux de MADURO (148) et de MOULONGUET (150) et en 1953 ceux de ROSSERT (157) et de TERRACOL (161) ;

— dans sa thèse soutenue en 1953, CAMPS (131) fait une étude critique des granulomes malins médio-faciaux. TERRACOL la même année fait connaître les résultats de son important travail, tandis que BRANDT (130) essaye de répondre à la question : le granulome malin est-il une endomycose ?

Le type clinique le plus fréquent est réalisé par le « granulome malin à début nasal ». STEWART (160) en a fort bien décrit les trois stades caractéristiques :

- période prodromique ;
- période de « maladie active » ;
- période terminale.

La première période dure de quelques mois à quatre ou cinq ans ; elle débute par une simple sensation de pesanteur dans le nez ou d'obstruction ; elle fait souvent envisager une rhinite chronique. A l'examen, on a, soit un épaississement de la muqueuse du cornet inférieur ou de la cloison, soit une rhinite unilatérale à tendance atrophique, soit de petits ulcères isolés sur la cloison.

A la deuxième période les signes sont plus nets. La cloison est épaissie et recouverte de croûtes gélatineuses parfois brunes. Après nettoyage, sa surface montre une ulcération peu profonde. Il se produit une suppuration purulente pouvant être fétide ou sanglante. L'infiltration

et l'ulcération poursuivent leur marche inexorable, il peut se produire :

- une extension naso-sinusienne ;
- une extension antérieure vers la pyramide nasale et la face ;
- une extension naso- puis oro-pharyngée.

L'une ou l'autre de ces extensions se traduit par de larges mutilations et de grands délabrements du squelette et des tissus faciaux. Contrastant avec l'importance et la gravité de ces lésions les signes fonctionnels et généraux sont discrets ; la douleur ou fait défaut ou est très discrète ; la température modérément élevée présente le plus souvent des clochers successifs non modifiés par les antibiotiques ; la maladie évoluant, le sujet se plaint d'une grande fatigue, mais a souvent une curieuse impression de bien-être. Cette phase de maladie active dure de deux mois à deux ans.

La phase terminale, pendant six à dix-huit mois, est marquée par l'extension des destructions et par l'effondrement de l'état général. Le malade est hideux et repoussant avec son nez grignotté, son visage dévoré, le suintement abondant et fétide qui provient des lésions. On dirait qu'il est atteint de maladie d'ADDISON tant la fatigue et l'épuisement qu'il présente sont prononcés. Le fait le plus frappant de cette description, c'est l'absence d'adénopathies et de métastases.

L'évolution du granulome peut être interrompue au cours de l'une des trois périodes décrites par STEWART ; mais elle a lieu par poussées successives, le plus souvent séparées d'intervalles de quelques semaines à plusieurs mois.

L'affection s'est montrée incurable, dans la presque totalité des cas, malgré la thérapeutique ; certaines guérisons chirurgicales ont cependant été publiées. Diverses causes rendent l'issue des lésions fatale. TERRACOL en donne les fréquences relatives :

« — cachexie	43 %
— hémorragie	21 %
— complications pulmonaires	17 %

— complications cérébro méningées	11 %
- septicémie	8 %

Ces causes se conçoivent simplement :

- l'hémorragie par l'érosion des vaisseaux ;
- la méningite par l'effondrement de la barrière ménin-
gée ;
- la bronchopneumonie et la gangrène pulmonaire par
la déglutition de tissu nécrosé.

La durée totale de la maladie s'échelonne d'après les publications, entre deux mois et neuf ans pour les cas extrêmes, mais serait en moyenne de cinq à douze mois.

Données de laboratoire, diagnostic et thérapeutique

Le diagnostic nécessite en premier la biopsie. Les résultats de l'examen anatomopathologique sont variables selon les cas mais aussi selon les auteurs, c'est qu'il est de technique et d'interprétation difficiles. Dans l'étude des lésions nous voyons séparément comme le fait TERRACOL, celles du tissu conjonctif sous épithélial, celles du muscle et du squelette et celles de l'épithélium.

Dans le tissu sous épithélial on trouve : le tissu granulomateux, des infiltrations cellulaires monomorphes et des modifications vasculaires.

— Le tissu granulomateux par sa richesse cellulaire fait penser, tantôt à une inflammation chronique, tantôt à une lymphogranulomatose, tantôt à un mycosis fongoïde. Les éléments en sont : les lymphocytes, groupés en manchon périvasculaire, les plus fréquemment rencontrés ; les granulocytes, assez rares ; les monocytes, encore plus rares. S'y trouvent aussi quelques cellules épithélioïdes et quelques cellules géantes de type Sternberg ou Langhans ; mais le follicule de Köster n'y est jamais mis en évidence. Une discrète tendance à la fibrose peut se voir en profondeur. Le squelette conjonctif y est réduit à quelques minces bandes où l'on trouve des cellules réticulaires et quelques fibres de collagène. Les mitoses sont nombreuses mais normales. La transition entre le tissu sain et le tissu

pathologique est, ou indistincte, ou marquée par une inflammation aiguë.

— Les infiltrats cellulaires monomorphes échapperaient le plus souvent à la biopsie, car ils sont groupés en plaques minuscules ; l'élément en serait soit le lymphoblaste soit le monocyte soit une cellule jeune indifférenciée.

— Les modifications vasculaires débordent souvent le tissu pathologique ; ce sont :

- l'augmentation du nombre des capillaires,
- l'épaississement des parois artériolaires,
- le manchon lymphocytaire adventiciel,
- la prolifération de l'intima qui, devenant oblitérante, conditionne l'évolution des tissus vers la nécrose.

Les lésions musculaires et osseuses sont le résultat de la progression en profondeur du tissu de granulation. Il se produit, une infiltration du muscle, sa nécrose et son élimination avec le tissu conjonctif sus-jacent. On voit de même, la gangrène du périoste et de l'os, et la formation de séquestres.

L'épithélium présente des réactions variées ; demeuré longtemps intact il peut s'hyperplasier et simuler un épithélioma ; dans les deux tiers des cas il se détruit après l'obstruction vasculaire sous-jacente, et l'ulcération apparue se recouvre d'un exsudat fibrino-nécrotique riche en produits cellulaires.

Mais tout cela ne constitue pas une entité histologique ; le groupement des observations sous une même étiquette anatomique est, affirme TERRACOL, irréalisable.

Le diagnostic nécessite ensuite des recherches bactériologiques et hématologiques.

Le granulome malin est une lésion surinfectée. De nombreux germes peuvent y être découverts, à l'examen direct et par culture ; parmi eux signalons, la prédominance du staphylocoque doré (100 %), les fréquences respectives des autres germes : streptocoque hémolytique, 70 %, association fusospirillaire, 20 %, bacilles diphtériques et pseudo-diphtériques, 15 % et la rareté, des pneumocoques,

diplocoques, catarralis et colibacilles. Les recherches de bacille de Koch, de tréponème et de virus filtrant sont toujours négatives.

L'anémie modérée est l'élément commun à toutes les observations. Elle contraste avec la pâleur du sujet. Le taux de globules blancs varie de 2.500 à 17.000. La formule est rarement modifiée ; des cas de polynucléoses ou de lymphocytoses seraient cependant signalés. Il n'existe pas de formule sanguine caractéristique du granulome malin. Le médullogramme est normal. La sédimentation est parfois accélérée et de l'ordre de 40 mm. après une heure sans qu'on puisse lui accorder une importance.

Toutes les autres épreuves de laboratoire, examens chimiques ou sérologiques du sang ou du liquide céphalo-rachidien, sont normales.

Le diagnostic, basé ainsi sur ces négativités des signes et des épreuves, sera presque toujours un diagnostic d'exclusion. « Les données en sont les suivantes : en présence d'une tumeur des fosses nasales à tendance nécrotique ou d'une ulcération du palais on envisage selon le cas le diagnostic de syphilis, de tuberculose ou de tumeur maligne. Le laboratoire contredit tout cela, néanmoins le diagnostic clinique est maintenu et le traitement institué n'améliore rien. C'est alors qu'on pense au granulome malin devant l'extension des lésions ».

Parmi les affections d'étiologie connue pouvant présenter ce masque clinique, la syphilis et la tuberculose viennent en tête.

La syphilis dans sa forme térébrante intervient, sur le plan clinique, par la tuméfaction ulcéralive de son début et par ses mutilations tardives, sur le plan histologique, par certaines de ses altérations vasculaires. Ce diagnostic sera éliminé devant l'absence d'antécédents et de stigmates de syphilis et si les épreuves sérologiques sont négatives.

Le lupus des fosses nasales, par les lésions ulcéreuses et bourgeonnantes qu'il détermine, rappelle le granulome malin ; l'histologie accentuerait cette ressemblance en décrivant dans ce dernier des cellules identiques aux

cellules de Langhans, mais le laboratoire permet d'éliminer la tuberculose : l'inoculation au cobaye est négative ; on ne trouve jamais de follicule typique, de B.K. ou de caséification dans les lésions ; la cuti et l'intra-dermo réactions à la tuberculine ne sont que modérément positives. Enfin le traitement antituberculeux reste sans effet

Des diverses mycoses celles dues à « *Actinomyces* » peuvent ressembler au granulome, mais les fistulisations cutanées et le pus à grains jaunes en sont bien caractéristiques. TERRACOL affirme : « le granulome malin n'est pas une mycose car il n'a pas été possible d'incriminer un fungus responsable ; l'examen direct et les cultures sur divers milieux sont toujours restés sans résultats ».

D'autres affections peuvent être écartées par les caractères qui leur sont propres :

- adénopathies cervicales constantes et découverte du « *bacillus mallei* » pour la morve chronique mutilante du visage ;

- évolution lente, sténosante et découverte du « bacille de Frisch » dans le rhinosclérome ;

- atteinte élective des races noire et jaune et découverte du « *treponéma pertenué* » pour le chancre pianique ;

- examen anatomopathologique spécifique et découverte du « bacille de Hansen » dans la lèpre tuberculoïde ;

- formule sanguine bien définie pour l'agranulocytose ;

- perturbation de la glycémie dans le diabète.

Deux rares affections très bien décrites dans l'ouvrage de TERRACOL : leishmaniose Américaine des muqueuses ; rhino pharyngite mutilante semblent ressembler point par point au granulome malin ; cependant, la perturbation du métabolisme des protides, la présence, surtout, de leishmanies à l'intérieur des histiocytes et dans les sécrétions nasales, pour la maladie Américaine, la possibilité de guérison spontanée et l'apparition exclusive en régions subtropicales de la seconde affection permettent de bien les différencier.

Malgré leur résultat souvent décevant, nous citons quelques méthodes thérapeutiques. Le traitement anti-syphilitique utilisé dans les deux tiers des cas n'a rien amélioré. Quatre méthodes sont recommandables d'après TERRACOL, qui en précise les modalités d'application, ce sont :

— la roentgenthérapie ;

— le traitement chirurgical ;

— les antibiotiques ;

— la cortisone et l'A.C.T.H. A leur sujet nous signalons seulement ici les remarques de quelques auteurs citées par TERRACOL : « il n'y a pas de traitement spécifique du granulome malin » (HOOVER [140]) ; « on a affaire à des hypersensibles dont les fortes réactions brident toute la thérapeutique » (KANAS [143]) ; « les moyens trop agressifs ou trop traumatisants sont inapplicables » (ISELL [141]).

Hypothèses pathogéniques.

Pour certains auteurs ce serait une tumeur maligne née du mésenchyme : presque toujours un sarcome du tissu reticulo-histiocytaire ; rarement un lymphosarcome ou un fibro-sarcome. Cette tumeur serait rendue rapidement atypique par une surinfection d'un degré inhabituel.

Pour d'autres, se basant uniquement sur des arguments histologiques, l'affection s'apparenterait à la lymphogranulomatose maligne. Ce serait alors l'aspect clinique particulier d'une localisation uniloculaire pendant plusieurs mois.

Un troisième groupe d'auteurs dans lequel figurent SCHMALIX (159) et POTHOVEN (154) l'identifie au « mycosis fongoïde ». L'analogie histologique est certaine d'après SCHMALIX et se complèterait par l'analogie clinique pour la forme « mycosis fongoïde d'emblé de Vidal Brocq ». Si, associées, à cette production pouvant se localiser pendant plusieurs mois sur la muqueuse du nez ou du pharynx, on révèle les manifestations cutanées ou viscérales du mycosis fongoïde, il n'existe aucune difficulté pour poser ce diagnostic.

L'hypothèse de la réticulose maligne a été soutenue par PIQUET et DRIESSENS (152) à propos du cas qu'ils présentent de « réticulose de type monomorphe (monocytaire) ». A côté de l'habituel type polymorphe existeraient ainsi, ce type monocyttaire et un type histiocyttaire.

L'hypothèse de la nature infectieuse se fonde sur l'identité des lésions histologiques du granulome et de l'inflammation granulomateuse (mode que revêt bien souvent l'inflammation chronique). Pour ceux qui soutiennent cette hypothèse un germe responsable serait identifié de façon précise en début de maladie : association fuso-spirillaire, pyogènes banaux, bacilles pseudo-diptériques. Ces auteurs se répartissent en deux groupes ; les uns rendent un seul germe responsable ; les autres insistent sur le rôle du terrain, et pour eux, le processus inflammatoire ne serait pas autonome. L'absence d'adénopathie et d'hyperleucocytose objectiverait l'incapacité du terrain, de lutter contre l'infection, d'autant plus marquée que les germes seraient plus virulents (JOISTEN). Par le processus infectieux il se créerait des lésions de vascularite oblitérante qui conditionneraient la nécrose et l'extension des lésions.

Certains auteurs enfin en feraient une affection allergique. Ainsi pour WILLIAMS (165) ce serait une réaction énergétique à une agression non spécifique (infectieuse, chimique ou nerveuse) survenant sur un terrain présentant une immunité tissulaire locale. L'expérimentation a montré que la production du granulome infectieux est liée à deux conditions : faiblesse de la virulence de la toxine ; application sur une peau préalablement sensibilisée ; les deux se trouveraient réalisées pour le granulome malin et on aurait comme pour le phénomène d'Arthus une réponse anormalement intense pour un stimulus (antigène) inactif chez un sujet normal. Des trois mécanismes immunologiques : réaction vasculaire, immunité tissulaire, immunité humorale, les deux premiers entreraient seuls en compte.

La réaction vasculaire, première réaction de défense de l'organisme contre un « stress », serait constituée par une constriction artériolaire et une dilatation des capillaires et des veinules.

L'immunité tissulaire, responsable de l'inflammation granulomateuse, variable selon les tissus, serait particulièrement développée pour les médio-faciaux. La réaction serait la même quel que soit l'antigène et l'importance de la nécrose serait proportionnelle au degré d'immunisation.

Le support anatomique, commun aux trois mécanismes, serait la vascularite créée par la sécrétion d' « histamine », de « leucotoxine » ou de « nécrosine » par telle ou telle cellule atteinte primitivement.

Les pyogènes des infections naso-sinusiennes chroniques créeraient l'immunisation des tissus ; l'hyperimmunité tissulaire serait en relation avec un dysfonctionnement surrénalien.

Le déclenchement des lésions ne serait pas toujours dû à un stimulus identifiable (infection banale) mais resterait souvent hypothétique (choc émotif, protéine étrangère introduite par l'alimentation).

Cette hypothèse ne resterait pas stérile car, pour ses partisans, en thérapeutique, l'emploi de la cortisone serait prometteur.

Une affection qui aurait la même pathogénie a été récemment décrite, quinze cas en seraient rapportés dans la littérature, c'est : « la granulomatose rhinogène spéciale avec lésions particulières des artères et des reins » ou syndrome de WEGENER (164). Cette affection mortelle, isolée en 1936 a été d'abord étiquetée « granulome malin » ; elle atteint de préférence les hommes de 25 à 70 ans ; d'abord tableau d'inflammation ulcéralive des fosses nasales, du pharynx, du larynx ou de la trachée, c'est ultérieurement celui d'une insuffisance cardio-rénale avec parfois éruptions cutanées nodulaires. L'anatomopathologie montre :

— macroscopiquement, des lésions naso-pharyngées avec nécrose du squelette et des lésions disséminées, dans de nombreux organes, de péri-artérite noueuse ;

— microscopiquement, des lésions granulomateuses avec de nombreuses cellules géantes et des altérations vasculaires étendues.

Considérant la pathogénie de cette affection, RICH et FOLLIS (156), n'hésitent pas à affirmer que selon l'intensité de l'hyperimmunité locale on a les lésions allergiques suivantes :

- phénomène d'Arthus, réaction localisée aux capillaires ;
- granulome malin, atteinte tissulaire profonde ;
- péri-artérite noueuse, atteinte des artères de gros calibre.

Nous terminerons sur cette hypothèse par l'opinion de TERRACOL : « de toute façon il s'agit d'une réaction d'hyper-sensibilité ; que les lésions nasales soient les premières manifestations de la péri-artérite noueuse, ou que les lésions du tractus respiratoire supérieure représentent le point de localisation d'un stress d'origine bactérienne ou chimique avec développement ultérieur sur un organisme sensibilisé.

Ce sont là vues de l'avenir qui seront infirmées ou confirmées ».

L'examen des cas de la littérature a permis à TERRACOL de les répartir en quatre classes :

- processus infectieux, 24 cas (soit 36 %) ;
- tumeurs malignes, 21 cas (33 %) dont 14 réticulo-sarcomes et 7 lymphosarcomes ;
- réticulose maligne, 6 cas (7 %) ;
- affection allergique, 16 cas (23 %), l'agent immunisant étant le plus souvent de cause indéterminée (12 fois), rarement un streptocoque (3 fois) et un staphylocoque (1 fois).

A côté de ces cas il en existe une cinquantaine le plus souvent indéterminés, quatre d'entre eux ont été étiquetés « mycosis fongöide ».

Cette étude permet d'affirmer que le granulome malin n'est pas une maladie autonome, qu'il ne constitue qu'un syndrome aux causes multiples. Ce syndrome se présente sous plusieurs formes cliniques.

Les formes cliniques du granulome malin de la face.

Les aspects de l'affection ne répondent pas tous au schéma de STEWART. TERRACOL les groupe sous trois formes :

- d'après la localisation initiale ;
- anatomiques ;
- topographiques.

Les diverses localisations initiales sont nasales, sinusiennes, cutanées ou bucco-pharyngées.

La forme nasale est la plus fréquente, elle atteint la cloison et le cornet inférieur. Nous venons de l'étudier longuement.

Les formes sinusiennes se situent le plus souvent sur les parois du sinus maxillaire ; elles se manifestent ultérieurement par leur extension nasale ou vélopalatine.

La localisation cutanée intéresse surtout l'aile du nez et le sillon naso-génien.

Les formes bucco-pharyngées peuvent se voir sur le palais dur ou sur le voile ; on a rarement vu de siège amygdalien ; la langue n'est jamais atteinte.

Suivant l'anatomie des lésions nécrosantes, nous pouvons distinguer les formes profondes des superficielles. Celles-ci n'intéressent que la muqueuse et réalisent l'inflammation « membrano-nécrotique de Voss » avec larges ulcérations rapidement extensives recouvertes d'un enduit pultacé de coloration jaunâtre, les observations qui en ont été rapportées par Voss (163), HESSE (139) et HEINERMAN (138), sont celles de la destruction des muqueuses, pituitaire, pharyngée, buccale et trachéo-bronchique. Celles-là s'accompagnent de larges perforations du squelette du type ostéomyélitique.

Suivant leur topographie il existe deux types de lésions :

- le type « naso-facial », de siège strictement médian pour MOULONGUET (150) et d'extension aux tissus mous de la face ; c'est le plus fréquent.

— le type « pharyngé ou naso-pharyngé », d'emblée localisé sur le pharynx ou secondaire à une progression postérieure d'un granulome des fosses nasales. Dans cette forme topographique peut être décrite la forme clinique vélo-palatine que nous individualisons maintenant.

LA FORME CLINIQUE VELO-PALATINE DU « GRANULOME MALIN »

Le granulome malin de la face, défini par les caractères cliniques et histologiques que nous lui connaissons, peut atteindre le voile du palais et en réaliser la nécrose extensive. Les lésions observées sont du type superficiel (inflammation « membrano-nécrotique de Voss ») ou du type profond (délabrements ostéomyélitiques) ; c'est qu'elles correspondent aux deux formes d'atteinte très différentes que réalisent :

- le granulome malin primitif du voile du palais ;
- le granulome malin envahissant secondairement le voile.

La forme la plus fréquente est celle de l'atteinte secondaire. Le processus granulomateux gagne le voile, soit après perforation du palais osseux, soit par la progression d'une ulcération pharyngée.

La progression postérieure du granulome à début malin correspond dans la description de STEWART à la phase de « maladie active ». Elle est marquée sur le palais, d'abord par une tuméfaction sous muqueuse, ensuite par une ulcération qui progresse en surface et amène par l'élimination de gros séquestres la destruction de tout le palais. Le voile est atteint en premier et littéralement déchiqueté. A travers ses déchirures on peut apercevoir le rhinopharynx obstrué par des débris nécrotiques. Les piliers sont recouverts par des petits bourgeons rougeâtres, puis ils se détruisent.

Le granulome palatin à début osseux n'a été décrit que dans les trois observations qu'ont rapportées HALL (136), HESSE (139) et MORRITZ. « Une phlyctène se forme sensiblement sur la ligne médiane et assez en arrière. Une ulcération de la fibro-muqueuse fait suite. L'os est dénudé puis se nécrose. La gangrène gagne la partie postérieure

des fosses nasales. L'atteinte secondaire du voile et surtout l'extension aux piliers sont très tardives.

Le début pharyngé peut se voir, dans la loge amygdalienne, dans la gouttière latérale et sur la face postérieure du pharynx. Traduite en général par un processus tumoral la lésion s'étendra peu, elle peut cependant intéresser secondairement le voile.

A côté de cette forme vélo-palatine secondaire à une autre localisation, il semble qu'on puisse individualiser une forme vélo-palatine initiale du granulome malin. La littérature est pratiquement muette à leur sujet. Qu'ils n'aient pas été publiés ou que leur point de départ n'ait pas été précisé nous n'avons pu trouver qu'un seul cas superposable à celui de notre observation et encore succinctement résumé. TERRACOL affirme qu'il y aurait trois cas de granulome malin à début palatin signalés dans la littérature : celui décrit par KRAUSS (145) en 1929 dans l'une de ses trois observations de « néoformation particulière des cavités nasale, pharyngée et buccale » ; ceux rapporté par KANAS (143) en 1936 et par HANDKE (137) en 1938. C'est l'observation de ce dernier que nous trouvons succinctement résumée dans le *Journal Français d'O.R.L.*, 1954, 2, 143 et que nous citons :

« Homme 26 ans. Forme palatine.

« Exitus par septicémie.

« Pas de précision histologique.

« Pour l'auteur : infection de nature indéterminée ».

La lésion apparaîtrait sous forme d'une petite tuméfaction de siège médian, ayant l'aspect d'une gommule. Elle ne tarderait pas à s'ulcérer et à s'étendre réalisant l'inflammation « membrano-nécrotique ». Le malade serait inquiété par des troubles du dysfonctionnement du voile, mais aussi par les symptômes généraux des autres formes cliniques du granulome malin.

Nous allons voir que c'est une forme caractérisée par l'atteinte primitive du voile et par l'intégrité du palais osseux qu'illustre notre observation.

LES PROBLÈMES POSÉS PAR LA COEXISTENCE DE LA MYCOSE ET DU GRANULOME MALIN

L'observation que nous rapportons est celle d'une affection fébrile, débilitante, qui ne paraît appartenir au point de vue clinique qu'au domaine de l'O.R.L. par sa lésion vélo-palatine.

Les antécédents bacillaires qui n'avaient pas fait parler d'eux depuis plusieurs années, pouvaient évoquer la nature tuberculeuse de l'affection.

La fièvre n'avait aucun caractère spécifique et ne s'accompagnait, ni de ganglions, ni de grosse rate, ni de modification de la formule sanguine ; les thérapeutiques anti-infectieuses n'avaient eu sur elle aucun effet.

Le mauvais état général faisait rechercher une maladie générale cachectisante que les explorations cliniques et radiologiques ne permirent pas de découvrir.

Les divers examens complémentaires confirmaient le diagnostic positif de l'affection bucco-sinusienne définie par :

- la présence d'une sinusite maxillaire et d'une ulcération nécrosante du voile du palais, accompagnée en fin d'évolution, d'extension pharyngée avec dysphagie intense et troubles métaboliques ;

- l'identification d'un tissu de granulation ne présentant pas de signe histologique d'inflammation spécifique ou de néoplasme ;

- l'abondance et la prédominance sur des germes banaux d'un champignon que l'on connaît pouvoir être très pathogène, surtout depuis l'usage intensif des antibiotiques.

Des différentes ulcérations buccales connues en pathologie seules celles de la syphilis, de la tuberculose et du cancer ont soulevé des possibilités diagnostiques.

L'ulcération syphilitique tertiaire du voile du palais s'élimine par les sérologies, l'anatomopathologie et le résultat inefficace des thérapeutiques qui furent utilisées.

L'ulcération tuberculeuse de la voûte palatine ne peut être retenue, devant l'absence répétée du bacille de Koch, le caractère histologique des lésions et l'inefficacité des médicaments anti-tuberculeux.

L'ulcération cancéreuse aurait permis d'avoir des biopsies positives.

L'allure clinique, l'évolution et l'anatomopathologie des lésions permettent de porter chez notre malade le diagnostic de granulome malin ; nous en retenons en effet, de l'étude des observations connues, les points suivants :

— bien que des cas similaires ne soient pratiquement pas décrits nous avons individualisé la forme clinique de l'atteinte primitive vélo-palatine du granulome malin qu'illustre notre observation. La possibilité d'une association sinusienne est exclue car le processus granulomateux n'a pas gagné secondairement le voile, l'atteinte vélo-palatine étant primitive et au cours de l'évolution le palais osseux n'ayant pas été perforé ;

-- la phase prodromique s'est manifestée par une asthénie très marquée ;

— la fièvre est classique : elle existait dans les quarante cas connus de JOISTEN en 1937, elle est signalée avec des accès irréguliers pouvant atteindre 40° par BERGVITS ;

— l'absence d'adénite cervicale est constante, notre observation la confirme ;

— la négativité des examens du sang et de la moëlle également ;

— la mise en évidence, à l'examen bactériologique, de germes d'infection banale dont l'usage des antibiotiques montra qu'ils n'étaient pas le *primum movens* de l'affection ;

— la possibilité de préciser à l'examen qu'il ne s'agissait pas d'une affection spécifique ;

— le traitement décevant ; l'évolution mortelle dans un délai de quelques mois, avec la cachexie terminale que l'on retrouve dans la presque totalité des cas connus ;

— le diagnostic clinique reposant sur la tendance extensive des lésions ulcéraives, sans adénopathie, accompagnée d'accidents fébriles d'allure septicémique ;

— le diagnostic anatomopathologique reposant sur la présence de réaction inflammatoire de type granulomateux.

De cette observation deux points sont finalement à retenir :

1° La nature mycosique de l'exsudat et du feutrage des lésions ;

2° L'allure clinique et les résultats de l'examen histologique qui permettent de porter le diagnostic de granulome malin.

Cette coexistence permet d'apporter un argument très fort en faveur du rôle possible de la mycose dans la genèse du « mésoenchymome ».

La théorie infectieuse de création d'un processus inflammatoire chronique, pourrait admettre un germe fongique au même titre qu'un germe bactérien. Nous savons combien l'inflammation mycosique est dépourvue de caractère spécifique. En admettant ce rôle du *Candida albicans*, même en tenant compte de l'exaltation de sa virulence par les antibiotiques, il faudrait cependant qu'il se manifestât sur un terrain se défendant très mal et ne limitant plus les dégâts.

Nous reportant à la théorie allergique nous trouverions l'explication de ce terrain spécial. Le *Candida albicans* peut être rendu responsable de la création par le conflit antigène anticorps de lésions cellulaires et de troubles graves sur un terrain particulièrement hyperimmunisé. La présence à l'examen histologique d'éléments rappelant les lésions périvasculaires du syndrome de WEGENER rendrait encore plus séduisante cette hypothèse. Ainsi les

lésions, phénomènes d'hyperréactivité tissulaire, répondraient à un « stress » mycosique et se manifesterait bien au siège de prédilection des phénomènes d'hyperimmunité : le tractus respiratoire supérieur.

En fait, la présence du *Candida albicans* soulève les deux possibilités :

1° De la mycose surinfection du granulome ;

2° De la mycose primum movens de cette réaction cliniquement maligne du mésenchyme.

Le *Candida albicans* peut surinfecter le granulome malin au même titre qu'un microbe.

Une lésion ulcérée du carrefour aérodigestif est facilement envahissable par les germes apportés par l'air inspiré ou les aliments et par ceux qui vivent là en saprophytes.

Les champignons levuriformes abondent dans la cavité buccale, et la plupart d'entre eux profitent de la moindre effraction tissulaire pour se montrer pathogène. Le granulome malin vélo-palatin, par son siège et par les destructions qu'il réalise fournit bien des conditions très favorables au *Candida albicans*, pour son développement et sa multiplication.

Le terrain débilité se défendant très mal accentuerait cette surinfection.

De plus, l'emploi des antibiotiques, prolongé et intensif, favoriserait cette pullulation du *Candida albicans*. Il crée la rupture de l'équilibre existant normalement entre les levures et les microbes : ceux-ci étant détruits, celles-là prennent leur place comme nous l'avons vu dans le chapitre III.

L'infection secondaire à *Candida albicans* est donc bien une possibilité, elle est facile à envisager étant donnée la facilité de l'infection d'une telle lésion par n'importe quel germe.

Le granulome malin fournirait alors ce terrain de déficience générale nécessaire au muguet pour apparaître et s'étendre. Si les anciens auteurs pouvaient affirmer : « on ne meurt pas de muguet mais avec le muguet », on pourrait dire de même que la surinfection du granulome malin

ne tue pas et que ce dernier offre, en plus du terrain général, des conditions propices, sur la lésion même, au développement de l'antique champignon de Ch. ROBIN.

La mycose à *Candida albicans* pourrait aussi être le *primum movens* du granulome malin.

Si dans les hypothèses infectieuse et allergique de l'origine de cette affection, le rôle de la levure est substitué à celui des microbes, elles restent soutenables point par point.

BRANDT, dans les deux observations qu'il rapporte de granulome malin associé à une « endomycose », identifie les deux affections. Le *Candida albicans* qu'il a trouvé à profusion dans les lésions nasales granulomateuses serait responsable de celles-ci, mais déterminerait en outre les réactions cutanées (monilides) et viscérales (granulomes) rencontrées dans les deux cas. Si nous n'avons pas constaté une telle dissémination, c'est que la levure est restée localisée, l'évolution rapide de la maladie n'ayant pas permis la généralisation de son atteinte.

Les processus pathogéniques de multiplication locale et d'extension de proche en proche du champignon pourraient réaliser anatomiquement l'« inflammation membrano-nécrotique de Voss » caractéristique du granulome malin. Les lésions de nécrose seraient d'autant plus importantes que les fungi seraient plus nombreux et plus virulents. Nous connaissons l'action lytique sur les cellules du *Candida albicans*, ainsi que son pouvoir destructif des tissus. Nous savons que les antibiotiques favorisent sa pullulation et surtout qu'ils exaltent leur pouvoir pathogène. Le *Candida albicans* peut donc bien créer une atteinte inflammatoire chronique avec nécroses, ceci d'autant plus que des réactions allergiques peuvent favoriser et peut être même conditionner cette atteinte.

A l'examen histologique cette possibilité apparaît encore plus soulignée : les deux affections, mycose à *Candida albicans* et granulome malin, présentent le même tissu de granulation.

Il est ainsi bien possible que le granulome malin soit une réaction du mésenchyme à l'atteinte mycosique. Le

Candida albicans très abondant et très pathogène, véritable corps étranger agressif par action mécanique (levure vivante) et par libération d'endotoxine (levure morte), provoquerait sur le voile du palais les lésions histologiques et cliniques du granulome malin. Il est même probable qu'il s'agisse là d'une « mésoenchymalite hyper-ergique » créée et entretenue par le champignon du muguet. L'affection apparue évoluerait alors pour son propre compte et constituerait l'entité pathologique décrite comme le granulome malin.

De toutes façons nous ne voulons pas affirmer que la mycose serait le seul facteur de création de « granulome malin ». Ce mode de défense peut se voir avec des agressions très variées :

- microbiennes (affection chronique, sinusienne, amygdalienne) ;
- chimiques (substances corrosives sur la muqueuse nasale) ;
- traumatiques (chûte sur le nez, écorchure, trépanation de sinus, résection sous-muqueuse de la cloison).

Nous voulons seulement ici montrer que la mycose prend également place parmi les facteurs possibles déterminants de l'affection.

En somme le granulome malin est une forme de réaction à des agressions diverses ; ce n'est pas une maladie mais un syndrome d'étiologie variée ou la mycose peut avoir son rôle. Nous en rapportons ici un cas.

CONCLUSIONS

Nous rapportons l'observation d'un « granulome malin » vélo-palatin, associé à une mycose à « *Candida albicans* ».

Après avoir rappelé les caractéristiques des mycoses en O.R.L., précisé celles propres au « *Candida albicans* », nous étudions sommairement le granulome malin et insistons sur l'exceptionnelle rareté de sa forme clinique vélo-palatine.

Enfin nous soulevons le problème du rôle possible de la mycose dans le déterminisme du granulome malin, tout en réservant la possibilité d'une surinfection de ce dernier par le « *Candida albicans* », dont le développement est certainement favorisé par une thérapeutique antibiotique intense et prolongée.

BIBLIOGRAPHIE

1° LES MYCOSES.

Mycoses en O.R.L. :

1. BAR. — Recherches sur les mycoses et en particulier dans leur rapport en oto-rhino-laryngologie. *Revue de Laryngologie*, 1922, 4324, 965-76.
2. BRUMPT. — *Précis de parasitologie*. Paris, Masson, 1936.
3. BUSSE. — *Centr. Bl. F. Bakt.*, 1894, 16, 175.
4. CASTELLANI. — *Centr. Bl. F. Bakt.*, 1910, 58-1, 236.
5. CASTELLANI. — *Brit. Med. J.*, 1910, 2, 686.
6. CASTELLANI. — Fungi and fungus diseases. *Arch. Derm. Syph.*, 1927-1928, t. 16, 383-425, 571-604, 714-740 ; t. 17, 61-97, 199-220, 354-379.
7. COUDERT J. — *Guide pratique de mycologie médicale*. Paris, Masson, 1955.
8. DARIER, SABOURAUD, GOUGEROT. — *Nouvelle pratique dermatologique*. Paris, Masson, 1936.
9. DE BEURMANN et GOUGEROT. — *Les sporotrichoses*. Paris, Alcan, 1912.
10. DECHAUME M. — *Mycoses cervico-faciales*. Paris, Doin, 1932.
11. DECHAUME, GARLIER et coll. — L'actinomycose cervico-faciale et ses problèmes cliniques et bactériologiques. *Presse Méd.*, 1955, 63 : 22, 448-52.
12. DE MELLE. — *Mycopathologica*, 1949, 4 : 4, 342.
13. FROHLICH, ZACH et PIRINGER. — *Arch. F. Derm. Syph.*, 1939, 179, 521.
14. GILCHRIST et STOKES. — *Journ. Exp. Med.*, 1898, 3, 53.
15. LALLEMANT. — Les laryngites. *Encyclopédie Méd. Chir. O.R.L.*, 20645-11°, t. I, p. 11.
16. LANGERON M. — *Précis de mycologie*. Paris, Masson, 1945.
17. LUCET. — *Arch. parasito.*, 1901, 4, 363.
18. LUTZ L. — *Traité de cryptogamie*. Paris, Mason, 1942.

19. O'GROOTEN. — *Ann. Inst. P.*, 1934, 53, 311.
20. POSADAS. — *Ann. de Chirurgia*, 1892, 15, 585.
21. SAOURE. — *Arch. Parasito.*, 1905, 10, 12.
22. SERGENT. — *Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée* (t. 14), Paris, Maloine, 1921.
23. SPLENDORE. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1912, 5, 313.
24. TRIGLIANO A. — Mycoses broncho-pulmonaires. *Annales d'O.L.*, 1952, 69 : 7, 440.
25. SOULIER. — L'actino-mycose pharyngo-laryngée. *Thèse Montpellier*, 1942.
26. VUILLEMIN. — *C.R. Acad. Scie.*, 1903, 136, 516.
27. WEISEL W. et LANDIS F. — Endobronchial lesions in pulmonary blastomycose. *The Journ. of Thorac. Surg.*, 1953, 6, 570-81.

Candida albicans :

28. ASCHNER. — *J. Bact.*, 1951, 62, 350.
29. BERKHOUT C. — De schimmelsgeslachten Monilia Oidium Oospora Torula. *Thèse fac. Sci. Uni. Utrecht*, 1923.
30. BENHAM R.W. et HOPKINS A.Mc.H. — Yeast like fungi on the skin and in the intestines of normal subjects. *Arch. Dermatol. Syphilol.*, 1933, 28, 352.
31. BERG. — *Arch. für Anat. Physiol.*, 1842, 42.
— De la structure anatomicopathologie du muguet. *Ann. de l'anato. et physiopatho.*, par J.-B. PIGNE, 1846.
32. BROWN C., PROPP S. et coll. — Fatal fungus infection complicating antibiotic therapie. *J. Amer. Med. Ass.*, 1953, 152, 206-8.
33. CASTELLANI et CHALMERS. — *Manual of Trop. Med.*, 3^e éd., London 1919.
34. CHARRIN A. — L'Oidium albicans agent pathogène, mécanisme des accidents. *Sem. Méd.*, 1905, 29.
35. COHEN A. — La moniliase pulmonaire. *Amer. J. Med. Sci.*, 1953, 226 : 1, 16-23.
36. DAIREUVA. — Recherche sur le champignon du muguet et son pouvoir pathogène. *Thèse Nancy*, 1899.
37. DEBRÉ R., MOZZIACONACCI P. et coll. — Les infections à C. a. chez le nourrisson. *Soc. Fr. pediat.*, 4 juin 1954.

38. DELAFOND. — Muguet des agneaux. *Gazette hebdomadaire*, 1858, 909.
39. DENECKE. — *Deutsch. zeitschr. für chir.*, vol. 62, 1902.
40. DIDDENS H.A., LODDER. — *Die Anasporogenen Hefen*, 2 vol. Amsterdam, 1942.
41. DILLER J. — Action lytique de *C. a.* et de *Saccharomyces* sur le sarcome 37 et le cancer ascitique d'Erlich. *Cancer Research. Chicago*, 1954, 14 : 8, 848-54.
42. DROUHET E. — Traitement des infections mycosiques à *C. a.* par un nouvel antifongique : la nystatine. *Presse Méd.*, 1955, 63 : 30, 620.
43. DROUHET E. et COUTEAU M. — Sur la détermination des *Candidas*, étude des caractères morphologiques et physiologiques de 78 souches isolées de prélèvements pathologiques. *Ann. Inst. Pasteur.*, 1954, 86 : 5, 602.
44. FAZIO. — La bronchomoniliase existe-t-elle ? *Annales d'O.L.*, 1952, 69 : 8-9, 666.
45. FOLEY G.E. et WINTER W.O. — Increased mortality following penicillin therapy of chick embryos infected with *C. a.* var. stellatoïdes. *J. Infect. Dis.*, 1949, 85, 268-74.
46. FRIED. — *Il Lattante*, 1950, 530.
47. FROILANO DE MELO C.I. — L'étendue des lévures en pathologie humaine. *Bruux. Méd.*, 1939, 19 : 13, 420.
48. GARIN. — Le muguet pulmonaire et ses rapports avec la dothientérie. *Sem. Médicale*, 10 mai 1911.
49. GEIGER A.D., WENNER H.A. et coll. — Mycotic endocarditis and méningitis due to *Monilia Albicans*. *Yale J. Biol. Med.*, 1946, 18, 259.
50. GLANZMAN. — *Il Lattante*, 1950, 530.
51. GRASSET J., SENEZE J. et GAUTHIER R. — *Soc. Gynec. et Obst. Paris*, 1^{er} mars 1954.
52. GRAWITZ. — *Deutsche Zeitsch. für prakt. Med.*, 1887.
53. GRUBY. — Sur les cryptogames qui se développent à la surface de la muqueuse buccale de la maladie des enfants connue sous le nom de muguet. *C.R. des séances à l'Acad. Scien. Paris*, t. 14, 1842, 634.
54. GUBLER. — Rapport à l'Académie de Médecine sur l'*Oidium albicans*, années 1850 à 1870.
55. GUERRA P. — Rôle des levures en dermatologie, étude clinique et mycologique. *Thèse Paris*, 1935.

56. GUIART. — Les métastases du muguet. *Rev. de Méd.*, oct. 1911.
57. GUIART. — Précis de Parasitologie. Paris, Baillière 1930.
58. HAEFFELIN F.-M. — Diagnostic des espèces du genre *Candida* et formes cliniques des candidoses. *Thèse Paris*, 1954.
59. HARRIS. — Auréomycine and chloramphénicol in brucellosis. *J. Amer. Med. Ass.*, 1950, 142, 161-65.
60. HAUSER F.V. et ROTHMAN S. — Granulome due to *Candida*. *Arch. Derm. Syphil.*, 1950, 61 : 2, 297-310.
61. HOGAN. — *New-York State Deut. Journ.*, 17 : 3, 51.
62. KLINGMAN A.M. et coll. — Are fungus infectious increasing as a result of antibioticotherapy. *J. Amer. Med. Ass.*, 1952, 149, 979-83.
63. LAMY, JAMET, CARAMANIAN. — Un cas de mycose sous-cutanée à *C.a.* *Arch. Fr. de Péd.*, 1953, 10 : 1, 1071.
64. LANGENBECK. — *Propriep's Notizen*, 1839.
65. LANGER. — Cit. FRIED.
66. LANGERON et GUERRA. — Nouvelle recherche de zymologie médicale. *Ann. de Par. H. et Comp.*, 1938, 16, 36-162-429-481.
67. LANGERON M. et TALICE R.-V. — *Ann. de Parasito.*, 1932, 10, 1-80.
68. LAURENT. — *Bull. Séances Belges Micros.*, 1889, 16 : 14, 1889-90.
69. LAWLER F.C., OMUNDSON et DONALD W. — The coincidence of *Candida* and intestinal parasites. *Amer. J. Pharm.*, 1942, 114, 47.
70. LEDERER H. et MC LARENTODD. — Thrush in infancy. *Arch. Dis Childhood*, 1949, 24, 200.
71. LELONG M., ALISON F., LE TAN VINH, DAO VANTY, DESMONTS et CABANES J. — Le muguet généralisé. *Ann. Méd.*, 1953, 54, 5.
72. LEMAIRE. — Contribution à l'étude des accidents pulmonaires dus aux antibiotiques. *Thèse Paris*, 1954.
73. LIPNICK M.J., KUGMAN A.M., STRAUSS R. — Antibiotics and fungus infections. *J. Invest. Derm.*, 1952, 18, 246-60.
74. LODDER et VAN RIJ. — *The Yeast Atoxonomic Study*. Amsterdam, North Holland et Co., 1952.

75. MARPLESS M. et DIMENNA M.E. — The incidence of *Candida albicans* in Dunedin. *J. Path. Bact.*, 1952, 64: 3, 497-502.
76. MARTIN. — Contribution à l'étude des infections fongiques susceptibles de compliquer le traitement par les antibiotiques. *Thèse Paris*, 1954, n° 903.
77. MAYOUX, LAFON, FONTVIELLE. — Mycose destructrice du voile. *Journ. Fr. d'O.R.L. et de Chir. Max. Fac.*, 1954, 3: 9, 952-53.
78. MONIEZ R. — *Traité de parasitologie animale et végétale*, 1896.
79. MOORE, MORRIS. — In vivo and in vitro effet de l'auro-mycine sur *Monilia*, *Candida albicans*. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1951, 37, 703.
80. MOUGEOLLE J.-M. — Les moniliases cutanées. *Thèse Nancy*, 1953, n° 71.
81. MOZER J.-J. — Flores de substitution au cours du traitement par les antibiotiques. *Rev. Méd. Suisse Rom.*, 1952, 72, 734-39.
82. MOZER, SEGRETAIN, FLEURY. — Moniliase broncho-pulmonaire. *Helv. Med. Acta.*, 1952, 19, 495-500.
83. NEGRONI P. — Déviation du complément dans les affections cutané-muqueuses à *Monilia*. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, 113, 476-78.
84. NEGRONI P. et FISCHER J. — *Rev. Inst. Bactér.*, 1941, 10, 334.
85. NOISETTE. — Recherches sur le champignon du muguet. *Thèse Paris*, 1898.
86. OSTROWSKY. — Recherches sur l'infection générale produite par le champignon du muguet, parallèle pathogénique entre la maladie mycotique et l'infection bactérienne. *Thèse Paris*, 1906.
87. OWEN, ANDERSON. — Allergy in *Monilia* and yeast infections. *Mycopathologica*, 1938, I, 10-25.
88. PARROT J. — *Clinique des nouveaux-nés. L'athrepsie*. Paris, Masson 1877.
89. PREYAN. — *Berlin Klin. Wochenschr.*, 1891, 14, XII.
90. QUINQUAUD. — *Arch. physiol.*, 1868, I, 290.
91. RAJAT. — Etude morphologique, cytologique et critique du champignon du muguet. *Thèse Lyon*, 1906.
92. RAVAUT P. et RABEAU H. — *Presse Méd.*, 1929, 37, 372.
93. REES. — *Sitzuns. b. der Phys. Med. soc.*, 1877.

94. RENCHNICK. — Accidents provoqués par les A.B. *Thèse Genève*, 1954, n° 2215.
95. REYNELL D.M., MARTIN E.M., BEARD A.V. — Candida péri-tonis. *Brit. Med. J.*, 1953, I, 847.
96. RIMBAUD et RIOUX. — Recherches expérimentales sur les candidoses médicamenteuses. *Presse Méd.*, 1955, 63 : 6.
97. ROBIN Ch. — *Des végétaux qui croissent sur l'homme et les animaux*, Paris, Baillères, 1847.
98. ROGER. — Modification du sérum chez les animaux vaccinés contre l'Oidium albicans. *Soc. de Biol. Paris*, 1896.
99. ROSSIER P.H. — Antibiotica and mycosen. *Helv. Med. Acta*, 1952, 19, 261-70.
100. ROSSIER, WEGMANN. — Les mycoses complication des traitements antibiotiques avec considérations particulières sur les mycoses pulmonaires. *Wiener Mediz Woch.*, 1953, 103, 358-60.
101. ROUX et LIROSSIER. — Recherches morphologiques sur le champignon du muguet. *Arch. de Méd. Exp.*, 1890.
102. ROUX et VELLAT. — *Lyon Médical*, 1893.
103. SAEZ H. — Recherches et identification des levures pathogènes de l'homme dans la région lyonnaise. *Thèse Lyon*, 1955, n° 189.
104. SALLET. — Les cavernes pulmonaires tuberculeuses et leur flore mycosique. *Thèse Bordeaux*, 1902, n° 45.
105. SCHMOOR T.G. — The ocurrence of moniliasis in normal stools. *Amer. J. Trop. Med.*, 1939, 19, 163.
106. SCLAFFER J. et FLAVIAN N. — Etude de l'allergie cutanée chez les enfants. *Semaine des Hôpit.*, 1954, 30, 1557.
107. SELLINGMANN E. — Déterminations expérimentales des C. a. *Proc. Soc. Expér. Biol. Méd.*, 1953, 83, 779.
108. SMITH L.W. et SANO N.E. — Moniliasis with meningeal involvement. *J. Infect. Dis.*, 1933, 53, 187.
109. SOULAS. — A propos de mycose bronchique. *Annales d'OL.*, 1953, 70 : 10, 637.
110. STERNBERG T.H., TARBET J.E. et coll. — Antifungal, effects of nystatin on fecal flora in animals and men. *Antibiotics Annual*, 1953-1954, 109.
111. STRANG. — *J. Laryng. and Otol.*, 1937, 52, 348.
112. TAYLOR H. et RUNDLE J.A. — Acute moniliasis of the urinary tract. *The Lancet*, 1952, I, 1236.

113. TEISSIER. — Contribution à l'étude du champignon du muguet. *Arch. Méd. experim.*, 1895.
114. TODD. — Studies on yeast-like organism isolated from the mouth and throat of normal persons. *Amer. J. Hyg.*, 1937, 25, 212-20.
116. TROUSSEAU et DELPECH. — *Clinique Médicale*, 1865, t. I, 454.
116. TULASNE. — Muguet chez un homme de 58 ans. *Strasbourg Médical*, 1951, II, 681-86.
117. VALDIGUIE et CADENAT. — Quelques recherches expérimentales sur la thérapeutique du muguet. *Toulouse Méd.*, 15 janvier 1924.
118. VERDIER. — Moniliase pulmonaire et infections saprophytiques des voies respiratoires par des levures du genre *Candida*. *Thèse Montpellier*, 1952.
119. VIOLET. — Muguet vaginal. *Lyon Médical*, 1937, 20, 565.
120. VOGEL. — *Gazette Médicale*, 1842, 234.
121. VUILLEMIN. — Blastomycètes pathogènes. *Revue Générale des Sciences*, juillet 1901.
- Les formes des champignons du muguet. *Rev. Mycol.*, avril 1899, n° 81.
122. VUILLEMIN. — *Bull. Soc. Mycol. France*, 1911, 27, 137.
123. WATRIN J., BEURREY J. et MOUGEOLLE J. — Les monilia-ses cutanées et viscérales. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 11 mars 1954.
124. WESSLER S., BROWNE H.R. — C. a. infection with blood stream invasion. *Arch. Int. Med.*, 1945, 22, 886.
125. WOODS J.W., MANNING J.H. et PATTERSON C.N. — Moni-lial infection complicating the therapeutic user of anti-biotic. *J. Amer. Med. Ass.*, 1951, 145, 205-11.
126. WOLFF F.N. — Moniliasis pneumonia following aureo-mycin therapy. *Th. Lancet*, 1952, 1, 1236.

2° LE GRANULOME MALIN DE LA FACE.

127. BAYER H. — Maladie gangréneuse du squelette nasal d'étiologie incertaine (granuloma gangrænescens). *H.N.O.*, 1937, 28, 83-94.
128. BERGVITS H., KOCH H. — Contribution à l'étude du granu-loma gangrænescens. *Acta Oto-Laryng.*, 1949, 37, 405.

129. BOUCHET, PIQUET et PINEL. — *Soc. de Laryng. Paris*, 26-10-1948, et *Ann. d'O.L.*, 1948, 65, 793.
130. BRANDT U. — Le granulome malin est-il une endomycose? *Acta Oto Laryn.*, 1954, 44, 139-53.
131. CAMPS F. — Le granulome malin des tissus médio-faciaux, étude critique. *Thèse Montpellier*, 1953.
132. CAZAL P. — *Les réticulopathies et le système réticulo-histiocytaire*. Paris, Vigot, 1942.
— *La réticulose histiomonocytaire*. Paris, Masson, 1946.
133. CHATELIER L. — Sarcoidosis pernio mutilant et mortel. *Ann. Dermat. Syphil.*, 1929, 10, 1213-30.
134. DARIER. — *Nouvelle pratique dermatologique*. Paris, Masson, 1936.
135. ESCAT, BIMES, BASEX et EPSTEIN. — Granulome malin médio-facial et périartérite noueuse. 51^e congrès d'O.R.L., 26-30 oct. 1953.
136. HALL L. — Un cas de granulome malin du palais osseux. *Journ. Laryng. and Otol.*, 1933, 48, 777.
137. HANDKE. — Cit. in TERRACOL.
138. HEINERMANN F. — Le granulome gangränescens et son traitement par la vitamine C., et les rayons X. *Munch. med. Wochensch.*, 1938, 2 : 52, 2023-24.
139. HESSE. — Un cas de granuloma gangränescens. *Arch. f. Ohrenh.*, 1941, 150, 175.
140. HOOVER W.-B. — Ulcère granulomateux du nez et de la face de cause inconnue d'évolution progressive gangréneuse et fatale. *Arch. of Oto-Laryng.*, 1941, 34, 865.
141. ISBELL D. — Ulcère granulomateux chronique du nez, d'étiologie inconnue. *Ann. Laryng., Rhinol. and Otol.*, 1943, 52, 501-06.
142. JOISTEN E. — Deux cas d'inflammation gangréneuse du nez et du maxillaire supérieur d'origine incertaine. *Zeitsch. für H.N.O. Heilk.*, 1937, 41, 105-28.
143. KANAS S. — Un cas de granulome malin du pharynx. *Acta Oto-Laryng.*, 1936, 23, 429-44.
144. KNAP. — A propos du granulome malin. *H.N.O.*, 1939, 30 : 2, 102-05.
145. KRAUS. — Trois cas d'une néoformation particulière des cavités nasale, pharyngée et buccale. *Verhand. deuts. Path. Gesellschaft*, 1929, 24, 43.
146. LEWY A. — Un cas d'ostéomyélite gangréneuse des sinus paranasaux. *Arch. Oto. Laryng.*, 1938, 27, 91-94.

147. MAC BRIDE P. — Un cas de destruction rapide du nez et de la face. *Journ. Laryng. Otol.*, 1897, 12, 303.
148. MADURO. — *Ann. d'Oto-Laryng.*, 1951, 68 : 2-3, 194.
149. MASSON. — Les tumeurs et leur diagnostic histologique. *Traité de Pathologie médicale et thérapeutique*, tome XXVII, 1923.
150. MOULONGUET et LETELLIER. — Un cas de granulome malin médio-facial. *Ann. d'O.L.*, 1952, 69 : 1, 74-80.
151. PIQUET et TUPIN. — Le granulome malin de la face et du pharynx. *Ann. d'O.L.*, 1951, 68 : 2-3, 194 ; 68 : 7, 451-60.
152. PIQUET, DRIESSENS et CLAY. — Le granulome malin de la face : inflammation ou néoplasie ulcéreuse. *Ann. d'O.L.*, 1952, 69 : 8-9, 486.
153. PIRODDA et GUENZI. — Sur quelques aspects cliniques et histologiques des mésenchymomes malins de la région naso-maxillaire. *Rivista O.R.L.*, 1950, XIX : 2.
154. POTHOVEN. — Identité du granuloma gangrænescens avec le mycosis fungoïde. *H.N.O.*, 1942, 32, 318.
155. RASMUSSEN H. — Ostéomyélite nécrosante de la face. *Acta Oto-Laryng.*, 1945, 33, 254-61.
156. RICH et FOLLIS. — Cit. in TERRACOL.
157. ROSSERT et COEFFARD. — Granulome médio-facial. *Soc. de laryng. des Hôpitaux de Paris*, 21 décembre 1953.
158. ROUSSY, LEROUX, OBERLIN. — *Précis d'anatomo-pathologie*. Paris, Masson, 1950.
159. SCHMALIX J. — Contribution à la question du granuloma gangrænescens. *Archiv. für Ohren.*, 1941, 150, 368.
160. STEWART J.-P. — Ulcération granulomateuse progressive et mortelle du nez. *Journ. Laryng. and Otol.*, 1933, 48, 657-701.
161. TERRACOL J. — Le mésenchymome malin des tissus médio-faciaux. *Journ. Fr. d'O.R.L.*, III : 2, 57-161, 1954.
162. TISCHNENKO. — Etude clinique du granuloma gangrænescens. *Ann. Derm. et Syph.*, 1936, 7, 763-72.
163. VOSS O. — Granulome malin progressif des voies aériennes. *Zeitsch. für Laryng.*, 1934, 25, 122-30.
164. WEGENER F. — Sur une granulomatose rhinogène très particulière avec participation du système artériel et du rein. *Beitr. zur Anat. Path.*, 1939, 102, 36-68.

165. WILLIAMS H.L. — Ulcérations granulomateuses mortelles impliquant les tissus du milieu de la face. *Ann. of Laryng., Rhin. and Otol.*, 1949, 58, 1013-54.
166. WOODS R. — Granulome malin du nez. *British Med. Journ.*, 1921, 2, 65.
167. WOOD G.-B. — Un cas de granulome mutilant du nez et de la face avec évolution faciale. *Phil. Med. Journ.*, 1931, 53, 63-70.
-

Vu ;

Le Doyen :

H. HERMANN

Le Président de Thèse :

Pr MAYOUX

Vu et permis d'imprimer.

Lyon, le 10 Novembre 1955

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :

A. ALLIX.

TABLE DES MATIERES

I. — Introduction	15
II. — Observation d'un granulome malin vélo-palatin associé à une mycose à « Candida albicans » ..	17
III. — Les mycoses en O.R.L. — Caractéristiques para- sitologiques et déterminations cliniques du « Can- dida albicans »	25
IV. — Le granulome malin de la face — La forme clini- que vélo-palatine du granulome malin	41
V. — Les problèmes posés par la coexistence de la mycose et du granulome malin	59
VI. — Conclusions	65
VII. — Bibliographie	67
